

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 16 SEP 2003

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 32 572.3

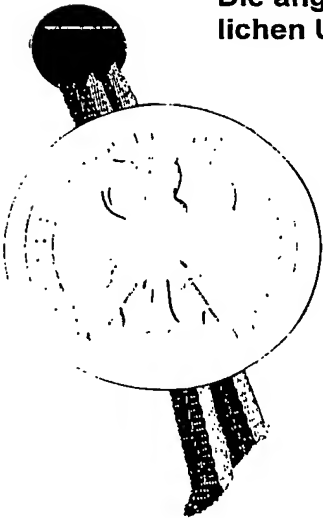
Anmeldetag: 18. Juli 2002

Anmelder/Inhaber: Bayer AG, Leverkusen/DE

Bezeichnung: Neue 2,5-disubstituierte Pyrimidinderivate

IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.



München, den 11. April 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Agurks

Neue 2,5-disubstituierte Pyrimidinderivate

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 2,5-disubstituierte Pyrimidinderivate, welche die lösliche Guanylatcyclase stimulieren, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre
5 Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten des Zentralnervensystems.

10 Eines der wichtigsten zellulären Signalübertragungssysteme in Säugerzellen ist das cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP). Zusammen mit Stickstoffmonoxid (NO), das aus dem Endothel freigesetzt wird und hormonelle und mechanische Signale überträgt, bildet es das NO/cGMP-System. Die Guanylatcyclasen katalysieren die Biosynthese von cGMP aus Guanosintriposphat (GTP). Die bisher bekannten Ver-
15 treter dieser Familie lassen sich sowohl nach strukturellen Merkmalen als auch nach der Art der Liganden in zwei Gruppen aufteilen: Die partikulären, durch natriuretische Peptide stimulierbaren Guanylatcyclasen und die löslichen, durch NO stimulierbaren Guanylatcyclasen. Die löslichen Guanylatcyclasen bestehen aus zwei Unter-
einheiten und enthalten mindestens ein Häm pro Heterodimer. Die Hämgruppen sind Teil des regulatorischen Zentrums und haben eine zentrale Bedeutung für den
20 Aktivierungsmechanismus. NO kann an das Eisenatom des Häms gebunden werden und so die Aktivität des Enzyms deutlich erhöhen. Hämfreie Präparationen lassen sich hingegen nicht durch NO stimulieren. Auch CO kann am Eisen-Zentralatom des Häms gebunden werden, wobei die Stimulierung durch CO deutlich geringer als die durch NO ist.

25 Durch die Bildung von cGMP und der daraus resultierenden Regulation von Phosphodiesterasen, Ionenkanälen und Proteinkinasen spielt die Guanylatcyclase eine entscheidende Rolle bei unterschiedlichen physiologischen Prozessen, insbesondere bei der Relaxation und Proliferation glatter Muskelzellen, der Plättchenaggregation und -adhäsion und der neuronalen Signalübertragung sowie bei Erkrankungen,
30 welche auf einer Störung der vorstehend genannten Vorgänge beruhen. Unter pathophysiologischen Bedingungen kann das NO/cGMP-System supprimiert sein. Bei

Alzheimer Patienten beispielsweise ist die NO-stimulierte Aktivität der löslichen Guanylatcyclase im Gehirn (cortex cerebialis) stark reduziert.

5 Durch Applikation von Dizocilpine, welches zu einem reduzierten cGMP-Spiegel führt, kann ein reduziertes Lernverhalten bei Versuchstieren beobachtet werden (Yamada et al., Neuroscience 74 (1996), 365-374). Diese Beeinträchtigung kann durch Injektion von 8-Br-cGMP, einer membrangängigen Form von cGMP, aufgehoben werden. Dies steht im Einklang mit Untersuchungen, die zeigen, dass sich der cGMP-Spiegel im Gehirn nach Lern- und Gedächtnisaufgaben erhöht.

10

Eine auf die Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen abzielende NO-unabhängige Behandlungsmöglichkeit ist aufgrund der zu erwartenden hohen Effizienz und geringen Nebenwirkungen ein vielversprechender Ansatz für die Stimulation der löslichen Guanylatcyclase.

15

Zur therapeutischen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase wurden bisher ausschließlich Verbindungen wie organische Nitrate verwendet, deren Wirkung auf der Freisetzung von NO beruht. Dieses wird durch Biokonversion gebildet und aktiviert die lösliche Guanylatcyclase durch Bindung am Eisenzentralatom des Häms. Neben 20 den Nebenwirkungen gehört die Toleranzentwicklung zu den entscheidenden Nachteilen dieser Behandlungsweise.

20

In den letzten Jahren wurden Substanzen beschrieben, die die lösliche Guanylatcyclase direkt, d.h. ohne vorherige Freisetzung von NO, stimulieren, wie beispielsweise 3-(5'-Hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazol (YC-1, Wu et al., Blood 25 84 (1994), 4226; Mülsch et al., Br. J. Pharmacol. 120 (1997), 681), Fettsäuren (Goldberg et al., J. Biol. Chem. 252 (1977), 1279), Diphenyliodonium-hexafluorophosphat (Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307), Isoliquiritigenin (Yu et al., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587) sowie verschiedene substituierte Pyrazol- 30 derivate (WO 98/16223).

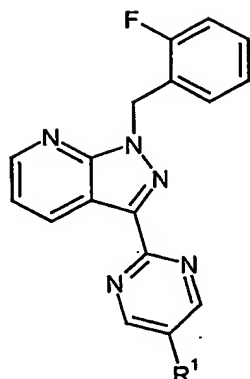
30

Weiterhin sind in der WO 98/16507, WO 98/23619, WO 00/06567, WO 00/06568, WO 00/06569, WO 00/21954, WO 02/4229, WO 02/4300, WO 02/4301 und WO 02/4302 Pyrazolopyridinderivate als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase beschrieben. In diesen Patentanmeldungen sind auch Pyrazolopyridine beschrieben, welche unterschiedliche Reste aufweisen. Derartige Verbindungen weisen eine sehr hohe in-vitro-Aktivität bezüglich der Stimulation der löslichen Guanylatcyclase auf. Allerdings zeigte sich, dass diese Verbindungen hinsichtlich ihrer in vivo-Eigenschaften, wie beispielsweise ihres Verhaltens in der Leber, ihres pharmakokinetischen Verhaltens, ihrer Dosis-Wirkungsbeziehung und ihres Metabolisierungswegs einige Nachteile aufweisen.

Es war daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, weitere Pyrimidinderivate bereitzustellen, welche als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase wirken, aber nicht die vorstehend aufgeführten Nachteile der Verbindungen aus dem Stand der Technik aufweisen. Ein zusätzlicher Vorteil neuer Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten im Zentralnervensystem (z.B. Lern- und Gedächtnisstörungen) wäre eine erhöhte Selektivität gegenüber peripheren kardiovaskulären Wirkungen. Diese sollte ebenfalls (z.B. durch bessere Hirngängigkeit) gegenüber dem Stand der Technik verbessert werden.

Diese Aufgabe wird gemäß der vorliegenden Erfindung durch die Verbindungen gemäß Anspruch 1 gelöst.

Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung die Verbindungen der Formel

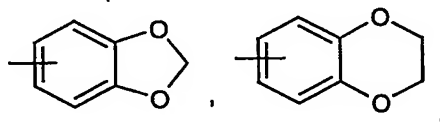


(I),

in welcher

5 R^1 C₆-C₁₀-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, die gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₄-Alkyl und C₃-C₈-Cycloalkyl substituiert sind, wobei C₁-C₄-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert ist,

10 oder eine Gruppe der Formel



oder

15 über ein Stickstoffatom gebundenes 4- bis 12-gliedriges Heterocycl, das gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe -NHR², Halogen, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkyl und Oxo substituiert ist, wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert ist, und

20 R^2 C₁-C₄-Alkyl,

oder

C₄-C₈-Cycloalkyl, das in der der Anknüpfungsstelle benachbarten Position durch Oxo substituiert ist und das gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl substituiert ist, bedeuten

5

und deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

Sofern in R¹ asymmetrische C-Atome enthalten sind, können die erfindungsgemäßen Verbindungen als Enantiomere, Diastereomere oder Mischungen aus diesen vorliegen. Diese Mischungen lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

10

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

15

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Säureadditionssalze der Verbindungen mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

20

Physiologisch unbedenkliche Salze können auch Salze mit üblichen Basen sein, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin.

25

30

Solvate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind im Rahmen der Erfindung stöchiometrische Zusammensetzungen der Verbindungen oder ihrer Salze mit Lösungsmittel, z.B. Wasser, Ethanol.

- 5 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im Allgemeinen die folgende Bedeutung:

10 C₁-C₆-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert. Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

15 C₁-C₆-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert. Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

20 C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert. Butoxycarbonyl.

25 C₆-C₁₀-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Phenyl und Naphthyl.

30 C₃-C₈-Cycloalkyl steht für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

5 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryle mit bis zu 4 Heteroatomen. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebunden sein. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Isoxazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinoliny, Isochinoliny.

10 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen heterocyclischen Rest mit 4 bis 12 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 2 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂. 4- bis 8-gliedriges Heterocyclyl ist bevorzugt. Mono- oder bicyclisches Heterocyclyl ist bevorzugt. Als Heteroatome sind N und O bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Heterocyclyl-Reste sind bevorzugt. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Oxetan-3-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrroliny, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothienyl, Pyranyl, Piperidiny, Thiopyranyl, Morpholiny, Perhydroazepiny, 9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanyl, 1-Oxa-4,7-diazaspiro[5.4]-decanyl, 10-Oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decanyl, 10-Oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decanyl, Decahydropyrrolo[3,4-b]pyrrolizidiny, 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptanyl, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanyl, Octahydropyrrolo[3,4-d][1,3]oxaziny.

25 Sofern die Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

5

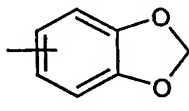
wobei

10

R^1 Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, die gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, C_1 - C_3 -Alkoxycarbonyl, C_1 - C_3 -Alkoxy, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Trifluormethoxy, C_1 - C_3 -Alkyl, und C_3 - C_5 -Cycloalkyl substituiert sind, wobei C_1 - C_3 -Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert ist,

oder ein Gruppe der Formel

15



oder

20

über ein Stickstoffatom gebundenes 4- bis 12-gliedriges Heterocycl, das gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe $-NHR^2$, Fluor, Chlor, C_1 - C_3 -Alkyl, C_1 - C_3 -Alkoxycarbonyl, C_1 - C_3 -Alkoxy und Oxo substituiert ist, wobei C_1 - C_3 -Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert ist und

R^2 C_1 - C_3 -Alkyl,

25

oder

Cyclohexyl, das in der der Anknüpfungsstelle benachbarten Position durch Oxo substituiert ist und das gegebenenfalls durch C_1 - C_2 -Alkyl substituiert ist, bedeuten

und deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I)

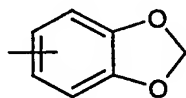
5

wobei

R^1 Phenyl oder Pyridyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, die gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Methoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Trifluormethoxy, Methyl, Cyclopropyl oder Hydroxymethyl substituiert sind

10

oder eine Gruppe der Formel



15

oder

über ein Stickstoffatom gebundenes 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl, das gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe $-NHR^2$, Fluor, Chlor, C_1 - C_3 -Alkyl, Methoxy, Ethoxy, Hydroxymehtyl und Oxo substituiert ist, und

20

R^2 Methyl,

oder

25

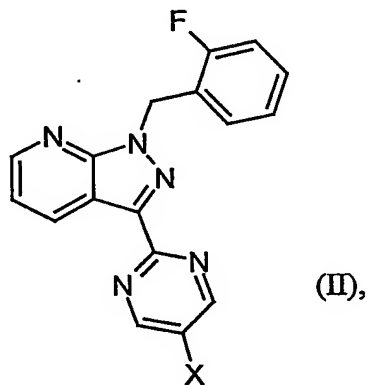
Cyclohexyl, das in der der Anknüpfungsstelle benachbarten Position durch Oxo substituiert ist, und das gegebenenfalls durch Methyl substituiert ist, bedeuten

und deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, wonach man entweder

5

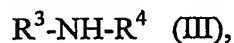
[A] Verbindungen der Formel



10 in welcher X Chlor, Brom, Iod, bevorzugt Brom bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel

(III),



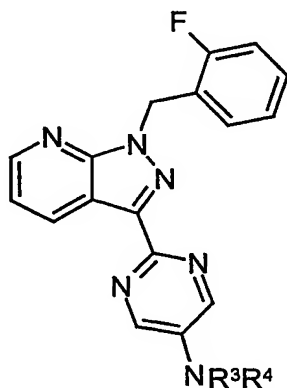
15

in welcher

20

R^3 , R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl, das gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe $-NHR^2$, Halogen, C_1-C_6 -Alkoxycarbonyl, C_1-C_6 -Alkoxy, C_1-C_6 -Alkyl und Oxo substituiert ist, wobei C_1-C_6 -Alkyl gegebenenfalls mit $-OR^5$ substituiert ist, und R^2 die oben angegebene Bedeutung hat, R^5 eine Hydroxy-Schutzgruppe, bevorzugt Tri-(C_1-C_6 -alkyl)silyl bedeutet, in einem inerten

Lösungsmittel in Gegenwart einer Base und eines Übergangsmetallkatalysators zu Verbindungen der Formel



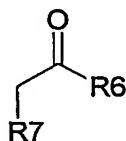
(IV),

5 umgesetzt,

oder

10

[B] Verbindungen der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel

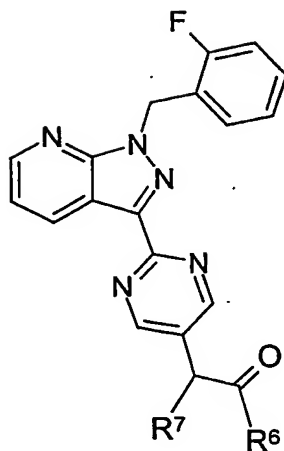


(V),

in welcher

15

R⁶ Cycloalkyl, R⁷ Wasserstoff oder R⁶ und R⁷ zusammen mit der CH₂CO-Gruppe, an die sie gebunden sind, Cycloalkyl, das durch C₁-C₆-Alkylreste substituiert sein kann, bedeuten, in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base und eines Übergangsmetallkatalysators zu Verbindungen der Formel



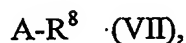
(VI)

umsetzt,

oder

5

[C] Verbindungen der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel



10 in welcher

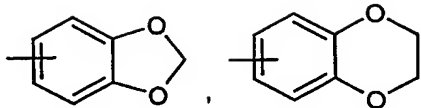
A $-B(OR^9)_2$ oder $-\text{Sn}(C_1-C_6\text{-Alkyl})_3$, wobei
 R^9 Wasserstoff, $C_1-C_6\text{-Alkyl}$ oder beide Reste zusammen eine $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ oder
 $-(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ Brücke bilden

15

und

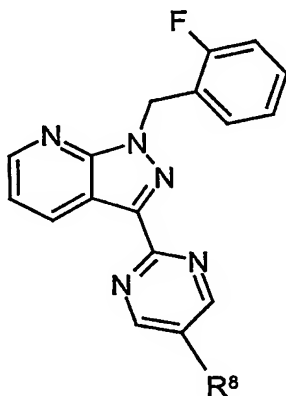
R^8 $C_6-C_{10}\text{-Aryl}$ oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, die gegebenenfalls durch
 Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, $C_1-C_6\text{-Alkoxy}$, $C_1-C_6\text{-Alkoxycarbonyl}$,
 20 Trifluormethyl , $2,2,2\text{-Trifluorethyl}$, Trifluormethoxy , $C_1-C_4\text{-Alkyl}$ und $C_3-C_8\text{-Cycloalkyl}$ substituiert sind, wobei $C_1-C_4\text{-Alkyl}$
 gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert ist,

oder eine Gruppe der Formel



5

bedeutet, in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base und eines Übergangsmetallkatalysators zu Verbindungen der Formel



(VIII),

umsetzt,

10

und die resultierenden Verbindungen der Formel (I), (IV), (VI) und (VIII) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen oder Solvaten der Salze umsetzt.

15

Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Verfahren [A] und [B] in einem Temperaturbereich von 20 bis 100 °C und das erfindungsgemäße Verfahren [C] von 20 bis 150 °C bei Normaldruck durchgeführt.

20

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol oder Toluol, Nitroaromaten wie Nitrobenzol, gegebenenfalls *N*-alkylierte Carbonsäureamide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid oder

Lactame wie *N*-Methylpyrrolidon. Bevorzugt sind Lösungsmittel aus der Reihe Dimethylformamid, 1,2-Dimethoxyethan, Toluol und Dioxan.

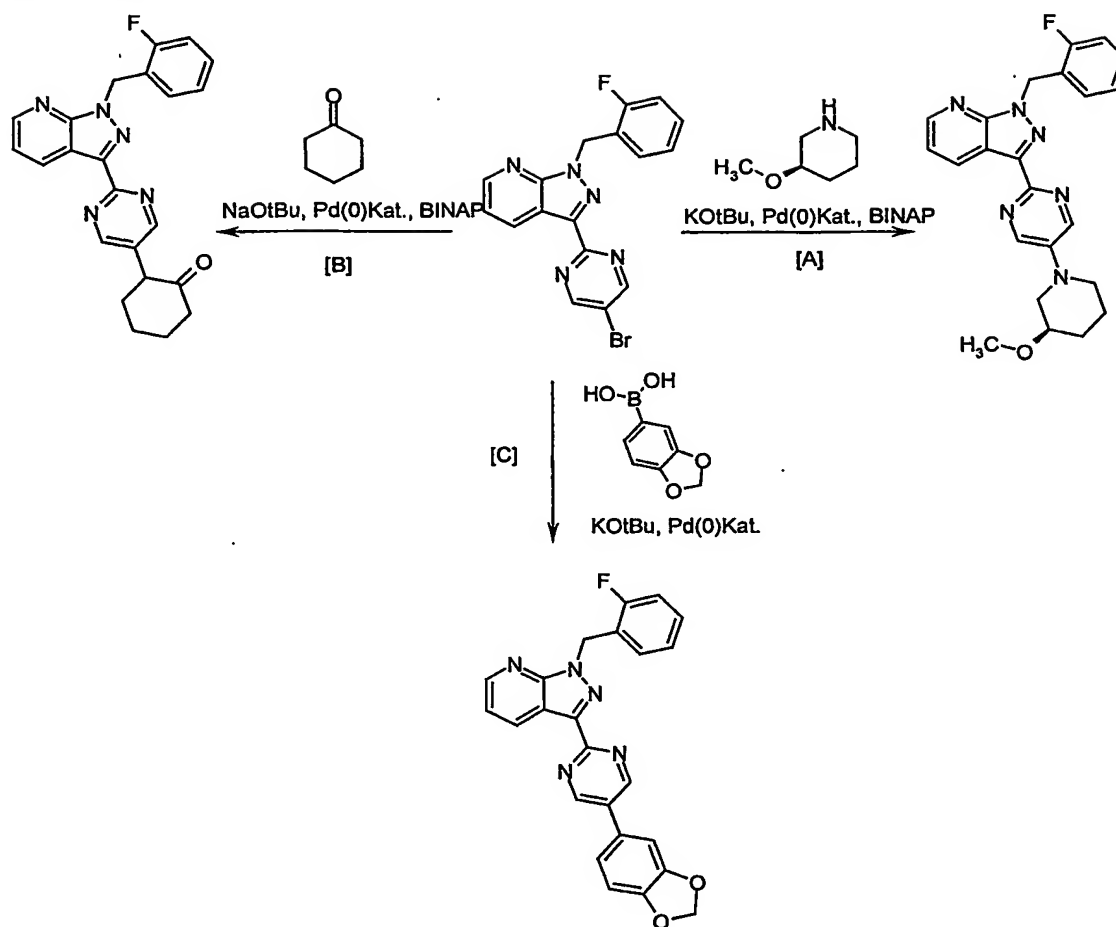
5 Basen sind beispielsweise Alkalialkoholate wie beispielsweise Natrium- oder Kalium-*tert*-butylat oder Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Alkalihydride wie Natrium- oder Kaliumhydrid.

10 Übergangsmetallkatalysatoren können bevorzugt Palladium(0)- oder Palladium- (II)-verbindungen sein, die präformiert eingesetzt wie beispielsweise Bis-(diphenylphosphanferrocenyl)-palladium(II)-chlorid, Dichlorbis(triphenylphosphin)-palladium oder in situ aus einer geeigneten Palladiumquelle wie beispielsweise Bis(di-
benzylidenaceton)-palladium(0) oder Tetrakis-triphenylphosphin-palladium(0) und einem geeigneten Phosphinligand erzeugt werden können. Besonders bevorzugt ist
15 der Einsatz von 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalin (BINAP) als Phosphinligand.

Die übergangsmetallkatalysierten Reaktionen können analog literaturbekannten Verfahren durchgeführt werden, z. B. Umsetzung mit Alkinen: vgl. N. Krause et al., *J. Org. Chem.* 1998, 63, 8551; mit Ketonen, Aromaten und Alkenen: vgl. z.B. A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 178ff; Miyaura et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 314; J. K. Stille, *Angew. Chem.* 1986, 98, 504 und mit substituierten Aminen: vgl. S. L. Buchwald et al., *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 125ff. (siehe auch J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, New York, 1995).

25 Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch das folgende Syntheschema verdeutlicht werden.

Syntheschema:



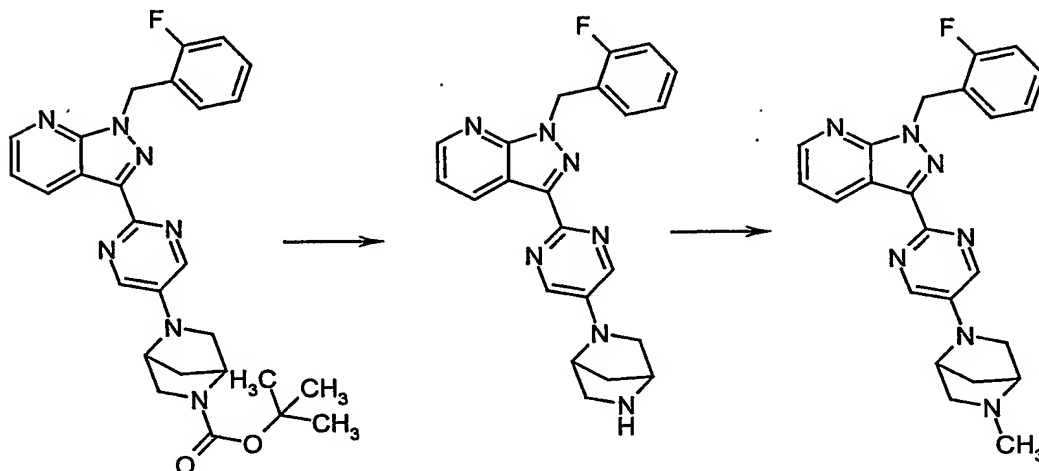
Funktionelle Gruppen können gegebenenfalls mit geeigneten, Schutzgruppen geschützt werden, die anschließend wieder abgespalten werden können (vgl. z. B. T. W. Greene, P. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2. Aufl., Wiley; New York, 1991).

Die Verbindungen der Formeln (IV), (VI) und (VII) können durch Entschützen funktioneller Gruppen und eine gegebenenfalls darauf folgende Derivatisierung durch bekannte Verfahren zur Alkylierung, Oxidation, Reduktion, Veretherung in die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) überführt werden die gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen oder Solvaten der Salze umgesetzt werden. Dies soll durch

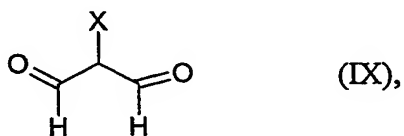
das folgende Syntheschema anhand eines Beispiels (Entschützung, Alkylierung) verdeutlicht werden.

Syntheschema:

5



Verbindungen der Formel (II) können durch Umsetzung von Verbindung der Formel

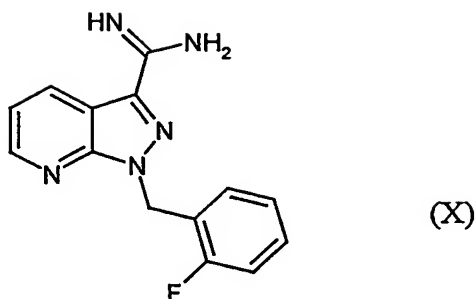


10

in welcher X die oben angegebene Bedeutung hat,

mit einer Verbindung der Formel

15



hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (III), (V), (VII), und (IX) sind kommerziell erhältlich,
5 bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindung der Formel (X) ist aus der WO 00/06569 bekannt.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles
pharmakologisches Wirkspektrum.

15 Die in erfindungsgemäßen Verbindungen erhöhen die cGMP-Spiegel in Neuronen
und stellen somit Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnerven-
system dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbe-
sondere sind sie geeignet zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrations-
leistung, Lernleistung, oder Gedächtnisleistung nach kognitiven Störungen, wie sie
insbesondere bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive
impairment“, Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassoziierte
Gedächtnisverluste, Vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall,
20 Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-trauma-
tisches Schädel Hirn Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrations-
störungen bei Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Alzheimersche Krank-
heit, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen
einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinsonsche Krankheit, Progressive nuclear
25 palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyolateralsklerose (ALS),
Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration,

Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen führen auch zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatcyclase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), NO-Donatoren, Protoporphyrin IX, Arachidonsäure oder Phenylhydrazinderivate verstärken.

Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorisch und ischämische Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien durch beispielsweise der Verwendung in Stents, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass-Operationen sowie zur Behandlung von Arteriosklerose, asthmatischen Erkrankungen, Osteoporose, Gastroparese, Glaucom und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Inkontinenz, Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion und weibliche sexuelle Dysfunktion eingesetzt werden.

Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittelaufnahme.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Regulation der cerebralen Durchblutung und können wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne darstellen.

5 Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarkteschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

10 Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen antiinflammatorische Wirkung.

Darüber hinaus umfasst die Erfindung die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit organischen Nitraten und NO-Donatoren.

15 Organische Nitrate und NO-Donatoren im Rahmen der Erfindung sind im Allgemeinen Substanzen, die NO bzw. NO-Voläuer freisetzen. Bevorzugt sind Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin und SIN-1.

20 Außerdem umfasst die Erfindung die Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren. Dies sind insbesondere Inhibitoren der Phosphodiesterasen 1, 2 und 5; Nomenklatur nach Beavo und Reifsnnyder (1990) TiPS 11 S. 150 bis 155. Durch diese Inhibitoren wird die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen potenziert und der gewünschte pharmakologische Effekt gesteigert.

25 Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

Erhöhung von cGMP in primären Cortexneuronen

30 Rattenembryonen (Embryonal-Tag 17-19) werden dekapitiert, das Großhirn präpariert und 30 min bei 37°C mit 5 mL Papainlösung und 250 µL DNase (Papain-

Kit von Cell-System) inkubiert, mittels Pasteurpipette homogenisiert und 5 min bei 1200 U/min zentrifugiert. Der Überstand wird abgenommen, das Zellpellet resuspendiert (in 2.7 mL EBSS [Earl's balanced salt solution], 300 µL Ovomucoid/Albumin (Konz.) Lösung, 150 µL DNase; Papain-Kit von Cell-System),
 5 über 5 mL Ovomucoid/Albumin Lösung geschichtet und 6 min bei 700 U/min zentrifugiert. Der Überstand wird abgenommen, die Zellen werden im Kultivierungsmedium (Neurobasalmedium vom Gibco, B27 Supplement 50fach 1 mL/100 mL, 2 mM L-Glutamin) resuspendiert, gezählt (ca. 150'000 Zellen/well) und auf mit Poly-D-Lysin beschichteten 96-well Platten (Costar) mit 200µL/well ausplattiert. Nach 6-7
 10 Tagen bei 37°C (5% CO₂) werden die Neuronen vom Kulturmedium befreit und einmal mit Testpuffer (154 mM NaCl, 5.6 mM KCl, 2.3 mM CaCl₂·2H₂O, 1 mM MgCl₂, 5.6 mM Glucose, 8.6 mM HEPES (4-(2-Hydroxyethyl)-piperazin-1-ethansulfonsäure), pH=7.4) gewaschen. Es werden 100µL/well Testsubstanz in Testpuffer gelöst und danach 100µL/well IBMX (3-Isobutyl-1-methylxanthin; gelöst in 50 mM
 15 Ethanol, verdünnt mit Testpuffer auf 100 µM Endkonzentration) zugegeben. Nach 20 min Inkubation bei 37°C wird der Testpuffer durch 200 µL/well Lysispuffer (cGMP EIA RPN 226 von Amersham Pharmacia Biotech) ersetzt, und der cGMP Gehalt der Lysate mittels EIA-Testkit bestimmt.

20 Die in Tabelle 1 angegebenen Konzentrationen führen zu einer statistisch signifikanten Erhöhung an cGMP (Dreifachbestimmung; mehr als 2-fache Erhöhung gegenüber der Kontrolle)

Tabelle 1:

Beispiel	µM
3	0,90
6	0,27
10	1,2
11	0,30
13	0,27
19	0,27

Beispiel	μM
20	0,27
27	0,90
36	0,27
38	0,27

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

5 Kaninchen werden durch Nackenschlag betäubt und entblutet. Die Aorta wird entnommen, von anhaftendem Gewebe befreit, in 1,5 mm breite Ringe geteilt und einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$: 1; $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$: 1,4; KH_2PO_4 : 1,2; NaHCO_3 : 25; Glucose: 10. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfasst, verstärkt und über A/D-
10 Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt. Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz (gelöst in 5 μl DMSO) in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung untersucht und die Höhe der Kontraktion mit der Höhe der im letzten Kontrollzyklus erreichten Kontraktion (= Kontrollwert)
15 verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50 % zu reduzieren (IC_{50}).

Bestimmung der Leberclearance in vitro

20 Ratten werden anästhesiert, heparinisiert, und die Leber in situ über die Pfortader perfundiert. Ex-vivo werden dann aus der Leber mittels Collagenase-Lösung die primären Ratten-Hepatozyten gewonnen. Es wurden $2 \cdot 10^6$ Hepatozyten pro ml mit jeweils der gleichen Konzentration der zu untersuchenden Verbindung bei 37°C
25 inkubiert. Die Abnahme des zu untersuchenden Substrates über die Zeit wurde bioanalytisch (HPLC/UV, HPLC/Fluoreszenz oder LC/MSMS) an jeweils 5 Zeit-

punkten im Zeitraum von 0-15 min nach Inkubationsstart bestimmt. Daraus wurde über Zellzahl und Lebergewicht die Clearance errechnet.

Bestimmung der Plasmaclearance in vivo

5

10

Die zu untersuchende Substanz wird Ratten über die Schwanzvene intravenös als Lösung appliziert. Zu festgelegten Zeitpunkten wird den Ratten Blut entnommen, dieses wird heparinisiert und durch herkömmliche Maßnahmen Plasma daraus gewonnen. Die Substanz wird im Plasma bioanalytisch quantifiziert. Aus den so ermittelten Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufen werden über herkömmliche hierfür verwendete nicht-kompartimentelle Methoden die pharmakokinetischen Parameter errechnet.

15

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung kann z. B. in folgendem Tiermodell gezeigt werden:

Bestimmung der Lern- und Gedächtnisleistung im Social Recognition Test

20

25

Adulte Wistar Ratten (Winkelmann, Borcheln; 4-5 Monate) und 4-5 Wochen alte Jungtiere werden während einer Woche an ihre neue Umgebung gewöhnt, wobei jeweils 3 Tiere pro Käfig (Typ IV Makrolon) in 12 h Tag-Nacht Rhythmus (Licht an um 06:00) mit Wasser und Nahrungsmittel *ad libitum* gehalten werden. Getestet werden in der Regel 4 Gruppen à 10 Tiere (1 Vehikelkontrollgruppe, 3 substanz-behandelte Gruppen). Zunächst werden in einem Habituerungslauf alle Tiere wie in Trial 1, aber ohne Substanz oder Vehikel Applikation gehandhabt. Die Testsubstanzen werden direkt nach Trial 1 appliziert. Das soziale Gedächtnis wird in Trial 2 nach 24 h gemessen.

30

Trial 1: 30 min vor Testung werden die adulten Ratten einzeln in Käfigen (Typ IV Makrolon) gehalten. 4 min vor Testung wird ein Kasten, bestehend aus zwei Aluminiumseitenwänden, einer Aluminiumrückwand sowie einer Plexiglasfront

(63x41x40 cm) über den Käfig gestülpt und der Deckel des Käfigs entfernt. Ein Jungtier wird zur adulten Ratte in den Käfig gegeben, und die soziale Interaktion (z.B. Schnuppern) während 2 min mittels Stoppuhr zeitlich erfasst. Danach werden die Tiere zurück in ihren Käfig gebracht.

5

Trial 2: Der Versuch wird nach 24 h analog zu Trial 1 mit den selben Tieren wiederholt. Die Differenz zwischen der sozialen Interaktionszeit bei Trial 1 und Trial 2 wird als Mass für das soziale Gedächtnis genommen.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Verwendung als Arzneimittel für Menschen und Tiere.

15

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die neben inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten, oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Verbindungen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sollen in diesen Zubereitungen in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

25

Neben den erfindungsgemäßen Verbindungen können die pharmazeutischen Zubereitungen auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

30

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können in üblicher Weise nach bekannten Methoden hergestellt werden, beispielsweise mit dem oder den Hilfs- oder Trägerstoffen.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emul-

sionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend
5 sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen können beispielsweise durch Verdünnen der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln hergestellt werden, wobei z.B. im Fall der
10 Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation kann in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös erfolgen. Sie kann aber auch durch
15 Inhalation über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays erfolgen, oder topisch über die Haut.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht
20 zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen
25 Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Abkürzungen:

ACN	Acetonitril
CI	chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
GC	Gaschromatographie
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
LC-MS	Flüssigkeitschromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
rac-BINAP	rac-2,2-Bis(diphenylphosphino)-1,1-dinaphthyl
R _f	Retentionsindex (bei DC)
RT	Raumtemperatur, 20°C
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
Smp.	Schmelzpunkt
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

Analytische Methoden:**5 HPLC**

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent: A = 5 ml Perchlorsäure/l H₂O, B = ACN; Gradient: 0 min 2% B, 0.5

min 2% B, 4.5 min 90% B, 6.5 min 90% B; Fluss: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Präparative HPLC

- 5 Säule: YMC GEL ODS-AQS-11 µm, 250 mm x 30 mm; Eluent: A = H₂O, B = ACN; Gradient: 0 min 10% B, 10 min 10% B, 35 min 100% B, 45 min 100% B; Fluss: 33 ml/min; Temp.: ca. 22°C; UV-Detektion: 254 nm.

LC/MS

10 *Methode A:*

Instrument: Finnigan MAT 900S, TSP: P4000, AS3000, UV3000HR; Säule: Symmetry C 18, 150 mm x 2.1 mm, 5.0 µm; Eluent C: Wasser, Eluent B: Wasser + 0.3 g 35%-ige Salzsäure, Eluent A: ACN; Gradient: 0 min 2% A → 2.5 min 95% A → 5 min 95% A; Ofen: 70°C; Fluss: 1.2 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

15

Methode B:

Instrument: Finnigan MAT 900S, TSP: P4000, AS3000, UV3000HR; Säule: Symmetry C 18, 150 mm x 2.1 mm, 5.0 µm; Eluent A: Acetonitril, Eluent B: Wasser + 0.6 g 30%-ige Salzsäure; Gradient: 0 min 10% A → 4 min 90% A → 9 min 90% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.6 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

20

Methode C:

Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C 18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0 min 10% A → 4 min 90% A → 6 min 90% A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

25

Methode D:

Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C 18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1%

30

Ameisensäure; Gradient: 0 min 10% A → 4 min 90% A → 6 min 90% A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode E:

- 5 Instrument: Finnigan MAT 900S, TSP: P4000, AS3000, UV3000HR; Säule: Symmetry C 18, 150 mm x 2.1 mm, 5.0 µm; Eluent A: Acetonitril, Eluent B: Wasser + 0.3 g 30%-ige Salzsäure; Gradient: 0 min 10% A → 3 min 90% A → 6 min 90% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.9 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

10

GC/MS

Trärgas: Helium

Fluß: 1.5 ml/min

Anfangstemperatur: 60°C

Temperaturgradient: 14°C/min bis 300°C, dann 1 min konst. 300°C

15

Säule: HP-5 30 m x 320 µm x

0.25 µm (Filmdicke)

Anfangszeit: 2 min

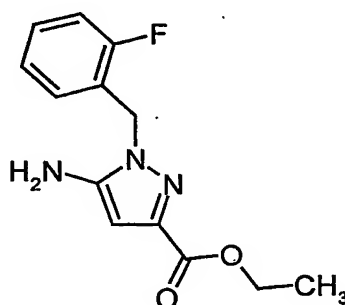
Frontinjektor-Temp.: 250°C

Ausgangsverbindungen:Beispiel I

5

Schritt 1

5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-pyrazol-3-carbonsäureethylester



10

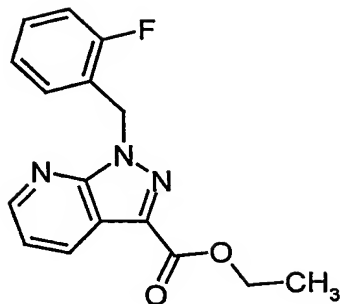
100.00 g (0.613 mol) Natriumsalz des Cyanobrenztraubensäureethylesters [Darstellung analog Borsche und Manteuffel, Liebigs Ann. 1934, 512, 97] werden unter gutem Rühren unter Argon in 2.5 l Dioxan bei Raumtemperatur mit 111.75 g (75 ml, 0.98 mol) Trifluoressigsäure versetzt und 10 min gerührt, wobei ein großer Teil des Eduktes in Lösung geht. Dann gibt man 85.93 g (0.613 mol) 2-Fluorbenzylhydrazin hinzu und kocht über Nacht. Nach dem Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle des Natriumtrifluoracetats abgesaugt, mit Dioxan gewaschen und die verbleibende Lösung roh weiter umgesetzt.

15

Schritt 2

20

1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonsäureethylester



Die in Schritt 1 erhaltene Lösung wird mit 61.25 ml (60.77 g, 0.613 mol) Dimethyl-
aminoacrolein und 56.28 ml (83.88 g, 0.736 mol) Trifluoressigsäure versetzt und
unter Argon 3 Tage lang gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum
entfernt, der Rückstand in 2 l Wasser gegeben und dreimal mit je 1 l Ethylacetat
extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat ge-
trocknet und im Vakuum eingeeengt. Man chromatographiert auf 2.5 kg Kieselgel und
eluiert mit einem Toluol/Toluol-Ethylacetat (4:1)-Gradienten.

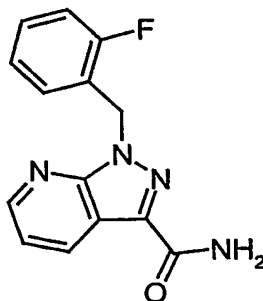
Ausbeute: 91.6 g (49.9% d.Th. über zwei Stufen)

Smp.: 85°C

R_f (Kieselgel, Toluol / Essigsäureethylester 1:1): 0.83

Schritt 3

1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid



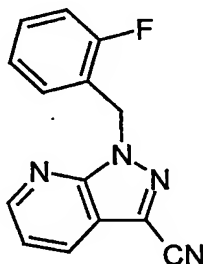
10.18 g (34 mmol) des in Schritt 2 erhaltenen Esters werden in 150 ml mit Ammoniak bei 0-10°C gesättigtem Methanol vorgelegt. Man rührt zwei Tage bei Raumtemperatur und engt anschließend im Vakuum ein.

R_f (Kieselgel, Toluol / Essigsäureethylester 1:1): 0.33

5

Schritt 4

3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



10

36.10 g (133 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid aus Schritt 3 werden in 330 ml THF gelöst und mit 27.00 g (341 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend gibt man innerhalb von 10 min 47.76 ml (71.66 g, 341 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid hinzu, wobei die Temperatur bis auf 40°C ansteigt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend wird der Ansatz in 1 l Wasser gegeben und dreimal mit je 0.5 l Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit 1 N Salzsäure gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt.

15

Ausbeute: 33.7 g (100% d.Th.)

20

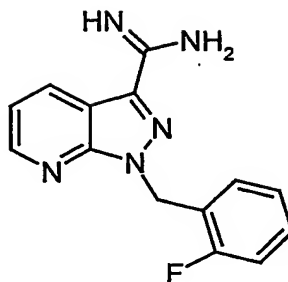
Smp.: 81°C

R_f (Kieselgel, Toluol / Essigsäureethylester 1:1): 0.74

Schritt 5

1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid

25



108.00 g (0.43 mol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonitril (Beispiel I, Schritt 4) werden in einem Liter Methanol gelöst und zu einer Lösung aus 94.73 g (1.67 mol; Reinheit: 95%) Natriummethylat in 3 l Methanol getropft. Man rührt 2 Stunden bei RT nach, gibt dann 28.83 g (0.54 mol) Ammoniumchlorid zu und versetzt anschließend tropfenweise mit 100.03 g (1.67 mol) Eisessig. Die Lösung wird über Nacht unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand zweimal in Aceton suspendiert und der unlösliche Feststoff abgesaugt. Dieser wird in 1.5 l Ethylacetat gelöst und mit 590 ml einer wässrigen 20%-igen Natriumcarbonat-Lösung versetzt. Man rührt 20 Minuten nach und verdünnt dann mit 200 ml 1 N Natriumhydroxid-Lösung. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man erhält 99.10 g (86% d.Th.) des Produktes.

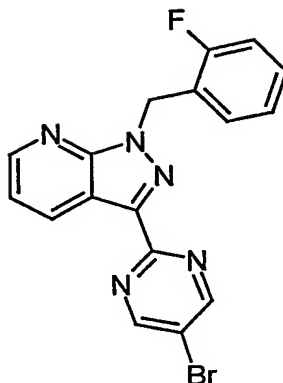
LC/MS (Methode B): $R_t = 2.25$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 270$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 5.79$ (s, 2H), 6.54 (br s, 3H), 7.09-7.18 (m, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.31-7.41 (m, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.69 (d, 1H).

Schritt 6

3-(5-Brom-2-pyrimidinyl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



10.09 g (66.84 mmol) 2-Brommalonaldehyd werden zu einer Lösung aus 15.00 g (55.70 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid (Beispiel I, Schritt 5) in 200 ml Eisessig gegeben und 2 Stunden bei 100°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch über Kieselgel aufgereinigt (Eluent: DCM/Methanol 40:1 bis 30:1). Man erhält 9.51 g (44% d.Th.) des Produktes.

HPLC: $R_t = 4.85$ min.

LC/MS (Methode C): $R_t = 4.57$ min.

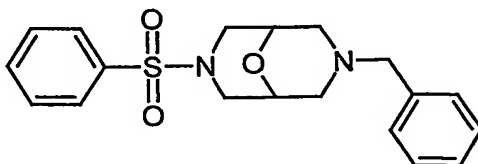
MS (ESIpos): $m/z = 385$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5.87$ (s, 2H), 7.17 (q, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.37 (q, 1H), 7.45 (dd, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.13 (s, 2H).

Beispiel II

Schritt 1

7-Benzyl-3-phenylsulfonyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan



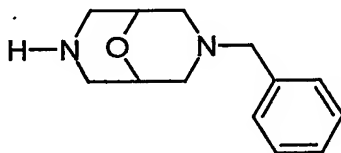
Man erhitzt 104.00 g (0.2 mol) N-Phenylsulfonyl-2,6-bis-iodmethyl-morpholin [Stetter, H.; Meissner, H.-J. Chem. Ber. 96, 2827 (1963)] mit 64.00 g (0.6 mol) Benzylamin in 1 l Xylol über Nacht unter Rückfluss. Man saugt das Benzylammoniumiodid ab, engt das Filtrat ein und kristallisiert den Rückstand aus Ethanol um.

5 Man erhält 32 g (44.6% d.Th.) des Produktes.

Smp.: 185–186°C

Schritt 2

7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan



10
15 Man legt 10.00 g (0.25 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 300 ml absolutem Tetrahydrofuran vor, erhitzt zum Rückfluss und tropft 18.00 g (50 mmol) 7-Benzyl-3-phenylsulfonyl-9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst hinzu. Man erhitzt 48 Stunden unter Rückfluss, tropft je 10 ml Wasser, 15%-ige Kalilauge und wieder Wasser hinzu, saugt die anorganischen Salze ab und kocht sie zweimal mit Tetrahydrofuran aus. Die Tetrahydrofuran-Lösungen werden eingengt und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Man erhält 5.30 g (43.5% d.Th.) des Produktes.

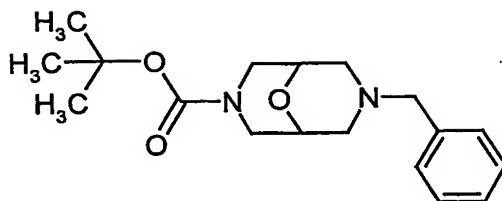
20

Siedepunkt: 110°C / 0.1 mbar

Schritt 3

7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäure-tert.-butylester

25

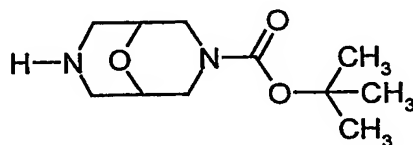


Zu 5.00 g (23 mmol) 7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan in 25 ml tert.-Butanol gibt man 1.00 g Natriumhydroxid in 5 ml Wasser und tropft 5.30 g (24 mmol) Pyrokohlensäuredi-tert.-butylester hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, versetzt mit 50 ml Wasser, extrahiert dreimal mit Chloroform, trocknet über Magnesiumsulfat, saugt das Trockenmittel ab, engt das Filtrat ein und verrührt den kristallinen Rückstand mit n-Hexan. Man saugt die Kristalle ab und trocknet sie an der Luft. Man erhält 5.80 g des Produktes (73% d.Th.).

Smp.: 100–102°C

Schritt 4

9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäure-tert.-butylester



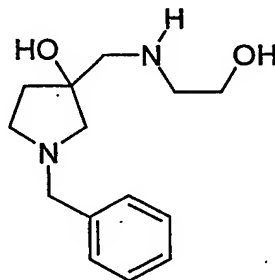
Man löst 5.60 g (17.6 mmol) 7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäure-tert.-butylester in 100 ml Ethanol, setzt 1.00 g 10%-iges Palladium auf Aktivkohle hinzu und hydriert bei 100°C und 100 bar. Man saugt den Katalysator ab und engt das Filtrat ein, worauf 3.80 g (94.5% d.Th.) reines Produkt auskristallisieren.

Smp.: 93–95°C

Beispiel III**Schritt 1**

1-Benzyl-3-hydroxy-3-(2-hydroxyethylaminomethyl)-pyrrolidin

5



10

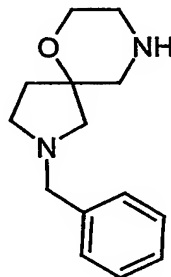
Man tropft 32.7 g (0.17 mol) 5-Benzyl-1-oxa-5-azaspiro[4.2]heptan (US-Patent 4,508,724) zu 31.0 g (0.52 mol) Ethanolamin in 250 ml Wasser und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man extrahiert mit Diethylether, engt die wässrige Phase ein und destilliert den Rückstand im Hochvakuum. Man erhält 42.1 g (95.9% d.Th.) des Produktes.

Siedepunkt: 180–190°C / 0.1 mbar

15

Schritt 2

7-Benzyl-1-oxa-4,7-diazaspiro[5.4]decan



20

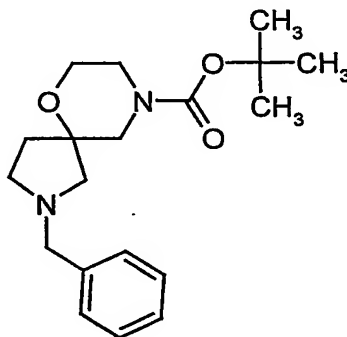
Man löst 85.0 g (340 mmol) 1-Benzyl-3-hydroxy-3-(2-hydroxyethylaminomethyl)-pyrrolidin in einem Gemisch von 280 ml konzentrierter Schwefelsäure und 140 ml

Wasser und erhitzt über Nacht auf 180°C. Man stellt mit 45%-iger Natronlauge alkalisch, löst ausgeschiedene Salze mit Wasser und extrahiert fünfmal mit je 200 ml Chloroform. Man trocknet die organischen Phasen über Kaliumcarbonat, trennt das Trockenmittel ab und engt die Lösung ein. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert. Man erhält 60.0 g (76% d.Th.) des Produktes.

Siedepunkt: 125°C / 0.08 mbar

Schritt 3

7-Benzyl-1-oxa-4,7-diazaspiro[5.4]decan-4-carbonsäure-tert.-butylester

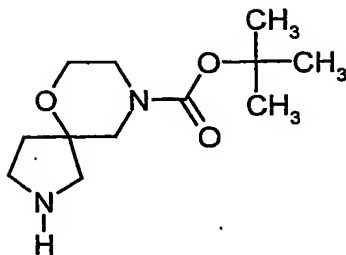


Zu 10.3 g (47 mmol) 7-Benzyl-1-oxa-4,7-diazaspiro[5.4]decan in 30 ml tert.-Butanol gibt man 2.0 g Natriumhydroxid in 25 ml Wasser und tropft 11.0 g (50 mmol) Pyrokohlensäuredi-tert.-butylester hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, versetzt mit 50 ml Wasser, extrahiert dreimal mit Chloroform, trocknet über Kaliumcarbonat, saugt das Trockenmittel ab, engt das Filtrat ein und destilliert den Rückstand im Hochvakuum. Man erhält 13.8 g des Produktes (88% d.Th.).

Siedepunkt: 160°C / 0.3 mbar

Schritt 4

1-Oxa-4,7-diazaspiro[5.4]decan-4-carbonsäure-tert.-butylester



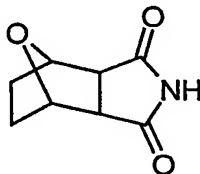
Man löst 13.7 g (41 mmol) 7-Benzyl-1-oxa-4,7-diazaspiro[5.4]decan-4-carbonsäure-
 5 tert.-butylester in 300 ml Methanol, setzt 3.0 g 10 %-iges Palladium auf Aktivkohle
 hinzu und hydriert bei 100°C und 100 bar. Man saugt den Katalysator ab, engt das
 Filtrat ein und destilliert den Rückstand im Hochvakuum. Man erhält 7.6 g (75 %
 d.Th.) des Produktes.

Siedepunkt: 113°C / 0.07 mbar

10 Beispiel IV

Schritt 1

10-Oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3,5-dion



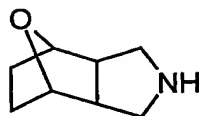
15

Diese Verbindung ist durch Diels-Alder-Reaktion von Furan mit Maleinsäureimid
 zugänglich, zum Beispiel analog Fisera, L., Melnikov, J., Pronayova, N., Ertl, P.,
 Chem. Pap. 1995, 49 (4), 186-191.

20

Schritt 2

10-Oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan



5.00 g (29.91 mmol) 10-Oxa-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3,5-dion (Beispiel IV, Schritt 1) werden unter Argon in 150 ml absolutem THF suspendiert und per Eisbad
5 gekühlt. Dazu gibt man portionsweise 2.27 g (59.82 mmol) Lithiumaluminiumhydrid und rührt bei 0°C über Nacht. Die Reaktionslösung wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung und destilliertem Wasser hydrolysiert, die entstandene Suspension
10 filtriert und der Feststoff mit Ethylacetat gewaschen. Die organische Phase des Filtrats wird abgetrennt und die wässrige Phase nochmals mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Diethylether aufgeschlämmt, filtriert, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Man erhält 730 mg (13% d.Th.) des Produktes.

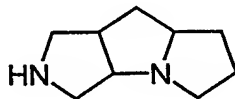
GC/MS: $R_t = 6.22$ min.

15 MS (EI): $m/z = 139$ (M)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.30-1.60$ (m, 4H), 2.06-2.22 (quintett, 2H), 2.26-2.40 (dd, 2H), 2.81-2.98 (dd, 2H), 4.11-4.22 (t, 2H).

Beispiel V

20 Decahydropyrrolo[3,4-b]pyrrolizidin

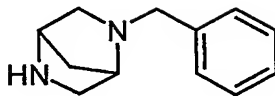


Die Herstellung dieser Verbindung ist beschrieben in: Schenke, Th., Petersen, U.,
25 US-Patent 5,071,999.

Beispiel VI**Schritt 1**

2-Benzyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan

5

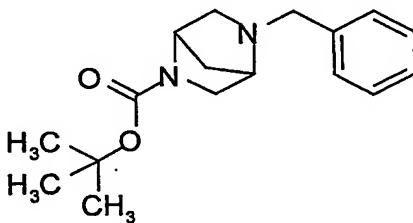


Die Darstellung dieser Verbindung ist beschrieben in: Portoghese, P.S., Mikhail, A.A., J. Org. Chem. 31 (1966), 1059.

10

Schritt 2

tert-Butyl 5-benzyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat



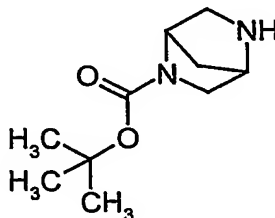
15

Die Darstellung dieser Verbindung erfolgt analog der Vorschrift des Beispiels III, Schritt 3.

Schritt 3

20

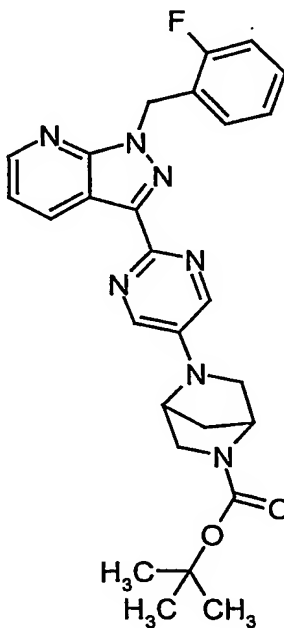
tert-Butyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat



Die Darstellung dieser Verbindung erfolgt analog der Vorschrift des Beispiels III, Schritt 4.

5 **Schritt 4**

tert-Butyl-5-{2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}-
2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat



10

95 mg (0.85 mmol) gut getrocknetes Kalium-tert-butylat werden in einer zuvor ausgeheizten und evakuierten Apparatur unter Argon vorgelegt. 18 mg (0.02 mmol) Tris-(dibenzyliden-aceton)dipalladium, 48 mg (0.08 mmol) rac-BINAP und 300 mg (0.77 mmol) 3-(5-Brom-2-pyrimidinyl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Beispiel I, Schritt 6) werden nacheinander zugegeben und die Apparatur nochmals evakuiert und mit Argon gespült. Die Reagenzien werden in 40 ml absolutem Toluol suspendiert und dann werden 460 mg (2.32 mmol) tert-Butyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]-heptan-2-carboxylat (Beispiel VI, Schritt 3) zu der Reaktionsmischung zugegeben. Diese rührt man bei 60°C über Nacht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt

15

und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhält 327 mg (84% d.Th.) des Produktes.

LC/MS (Methode C): $R_t = 4.50$ min.

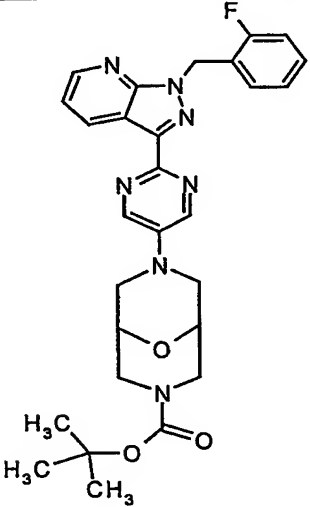
MS (ESIpos): $m/z = 502.1$ ($M+H$)⁺

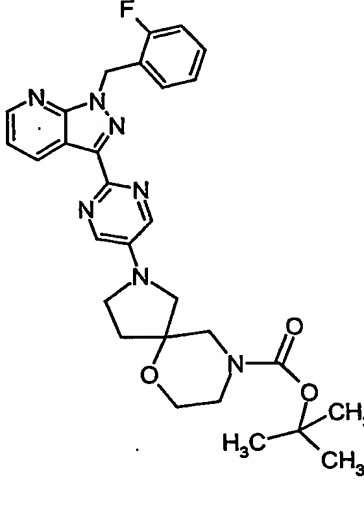
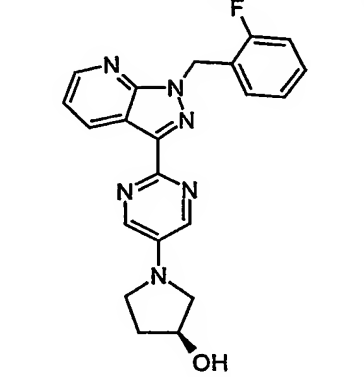
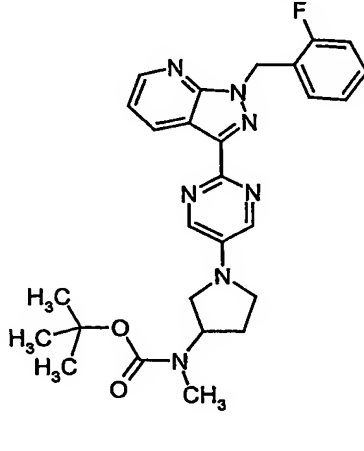
5 $R_f = 0.38$ (DCM/Methanol 20:1)

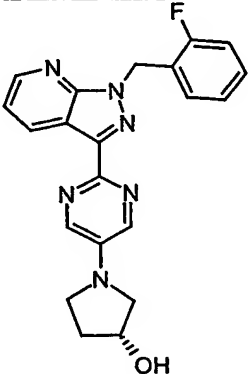
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.37$ (d, 9H), 1.96 (s, 2H), 3.21 (t, 2H), 3.30-3.45 (m, 1H), 3.64 (br d, 1H), 4.51 (br d, 1H), 4.78 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 7.08-7.53 (m, 5H), 8.38 (s, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.82 (d, 1H).

10

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele können analog der zuvor beschriebenen Vorschrift des Beispiels VI aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden:

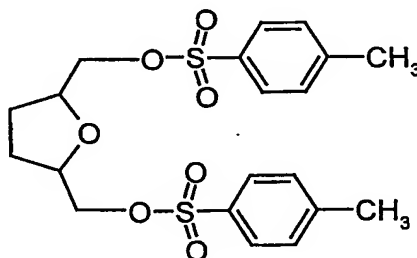
Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
VII		<p>LC/MS (Methode A): $R_t = 2.95$ min.</p> <p>MS (ESIpos): $m/z = 532$ ($M+H$)⁺</p> <p>$R_f = 0.41$ (DCM/Methanol 20:1)</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.22$ (br d, 3H), 3.41 (s, 10H), 3.85-4.05 (m, 5H), 4.14 (d, 1H), 5.87 (s, 2H), 7.10-7.27 (m, 3H), 7.31-7.43 (m, 2H), 8.53 (s, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.80 (d, 1H).</p>

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
VIII		LC/MS (Methode A): $R_t = 3.29$ min. MS (ESIpos): $m/z = 546$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 1.40$ (s, 9H), 1.92-2.24 (m, 2H), 3.32-3.53 (m, 5H), 3.68 (br s, 2H), 4.21 (br s, 3H), 5.81 (s, 2H), 7.10-7.45 (m, 5H), 8.27 (s, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.83 (d, 1H).
IX		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 2.01$ (br s, 1H), 2.05-2.18 (m, 1H), 3.29 (d, 1H), 3.45-3.62 (m, 3H), 4.51 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 7.15-7.31 (m, 3H), 7.34-7.57 (m, 2H), 8.30 (s, 2H), 8.68 (d, 1H), 8.88 (d, 1H).
X		LC/MS (Methode D): $R_t = 4.79$ min. MS (ESIpos): $m/z = 504.4$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 1.43$ (s, 9H), 2.04-2.22 (m, 2H), 3.28-3.44 (m, 1H), 3.46-3.73 (m, 3H), 4.82 (br t, 1H), 5.81 (s, 2H), 7.10-7.43 (m, 5H), 8.29 (s, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.81 (d, 1H).

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
XI		LC/MS (Methode A): $R_t = 2.46$ min. MS (ESIpos): $m/z = 391$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.85$ - 2.19 (m, 2H), 3.24 (d, 1H), 3.40-3.59 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 5.81 (s, 2H), 7.09-7.45 (m, 5H), 8.26 (s, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.83 (d, 1H).

Beispiel XII**Schritt 1**

5 2,5-Anhydro-3,4-dideoxy-1,6-bis-O-[(4-methylphenyl)sulfonyl]hexitol



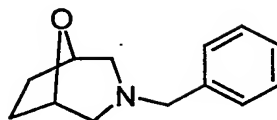
10 34.0 g (261 mmol) 2,5-Bis(hydroxymethyl)tetrahydrofuran werden in 260 ml Dichlormethan gelöst. Hierzu wird eine Lösung von 99.0 g (521 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid in 52 ml Pyridin und 130 ml Dichlormethan zugetropft. Nach 24-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird der Niederschlag abgesaugt und mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat und die Waschphasen werden vereinigt, mit verdünnter Salzsäure und anschließend mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene

15 eingengt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 112 g (98% d.Th.)

Smp.: 125°C

MS (CIpos): $m/z = 441$ ($M+H$)⁺.

Schritt 2**3-Benzyl-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan**

5

112 g (250 mmol) 2,5-Anhydro-3,4-dideoxy-1,6-bis-O-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-hexitol aus Schritt 1 und 90.7 g (840 mmol) Benzylamin werden in 500 ml Toluol 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Niederschlag abgesaugt und mit Toluol gewaschen. Die vereinigten Toluolphasen werden am Rotationsverdampfer eingengt und im Vakuum destilliert. Nach einem Vorlauf von Benzylamin wird das Produkt erhalten.

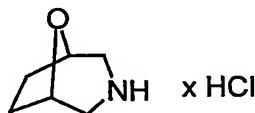
10

Ausbeute: 28.2 g (54% d.Th.)

Siedepunkt: 96–99°C / 8 mbar

15

MS (CIpos): $m/z = 204 (M+H)^+$.

Schritt 3**8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-Hydrochlorid**

20

28.20 g (136 mmol) 3-Benzyl-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan aus Schritt 2 werden in 200 ml Ethanol gelöst, mit 5.00 g Palladium auf Aktivkohle (10%-ig) versetzt und bei 100°C mit 100 bar Wasserstoff im Autoklaven hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und die Mutterlauge mit 11.9 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mit Aceton versetzt und der entstandene Niederschlag abgesaugt und über Phosphorpentoxid getrocknet.

25

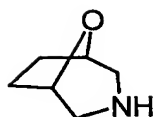
Ausbeute: 17.0 g (84% d.Th.)

Smp.: 209–221°C

MS (CIpos): $m/z = 114$ ($M+H$)⁺.

5 **Schritt 4**

8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan

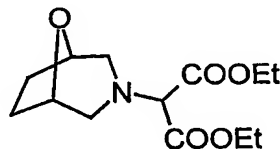


10 4.15 g (27.7 mmol) 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-Hydrochlorid aus Schritt 3 werden in 100 ml Dichlormethan suspendiert und mit einer Lösung von 3.23 g (30.5 mmol) Natriumcarbonat in 30 ml Wasser versetzt. Die Mischung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt, mit 30 ml gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird im Vakuum
15 getrocknet.

Ausbeute: 2.46 g (76% d.Th.).

20 **Schritt 5**

Diethyl 2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)malonat



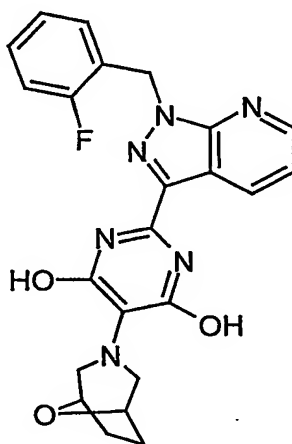
25 4.72 g (19.8 mmol) 2-Brommalonsäurediethylester werden in 30 ml Acetonitril vorgelegt. Dann werden 3.82 g (27.7 mmol) Kaliumcarbonat und 2.46 g (21.7 mmol) 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan aus Schritt 4 zugegeben. Die Suspension wird bei 50°C über Nacht gerührt. Anschließend wird abgesaugt und das Filtrat am Rotations-

verdampfer zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 5.09 g (95% d.Th.).

5 **Schritt 6**

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-(8-oxa-3-azabicyclo [3.2.1]-oct-3-yl)-4,6-pyrimidindiol



10

0.50 g (1.11 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid (Beispiel I, Schritt 5) werden in 40 ml Toluol suspendiert. Dann werden 1.40 g (5.16 mmol) Diethyl-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)malonat aus Schritt 5 zugegeben. Die Mischung wird über Nacht bei 140°C gerührt. Anschließend wird der

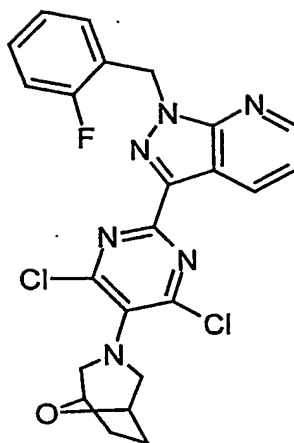
15 Feststoff abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 515 mg (24% d.Th.)

MS (ESIpos): $m/z = 449$ ($M+H$)⁺.

Schritt 7

20 3-[4,6-Dichlor-5-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-pyrimidinyl]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



1.33 g (4.69 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-4,6-pyrimidindiol aus Schritt 6 werden in 5 ml (53.6 mmol) Phosphoroxychlorid gelöst. Die Mischung wird mit 3 Tropfen N,N-Dimethylformamid versetzt und 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Einengen am Rotationsverdampfer wird der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC gereinigt.

Ausbeute: 252 mg (46% d.Th.)

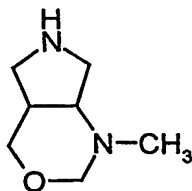
LC/MS (Methode E): $R_t = 3.58$ min

MS (ESIpos): $m/z = 485$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.80$ -1.92 (m, 2H), 2.11-2.20 (m, 2H), 2.66 (d, 2H), 3.54 (dd, 2H), 4.35 (s, 2H), 5.88 (s, 2H), 7.10-7.28 (m, 3H), 7.31-7.41 (m, 1H), 7.55 (dd, 1H), 8.70-8.80 (m, 2H).

Beispiel XIII

1-Methyloctahydropyrrolo[3,4-d][1,3]oxazin

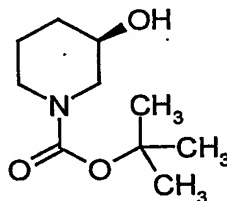


Die Herstellung dieser Verbindung ist beschrieben in: Petersen, U. et al., EP 350 733.

Beispiel XIV

tert-Butyl-(3R)-3-hydroxy-1-piperidincarboxylat

5



10

26.80 g (0.20 mol) (3R)-3-Piperidinol-Hydrochlorid werden in 150 ml THF vorgelegt und unter Eisbad-Kühlung mit 65.04 g (0.64 mol) Triethylamin versetzt. Man rührt für 20 Minuten bei gleicher Temperatur nach und trägt dann 70 ml Di(tert-butyl)-dicarbonat in die Lösung ein und rührt bei RT über Nacht. Die Reaktionslösung wird mit 1 N Salzsäure extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 36.00 g (90% d.Th.) des Produktes.

15

GC/MS: $R_t = 12.43$ min.

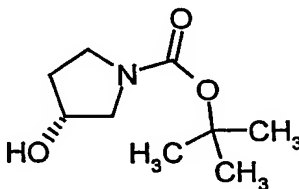
MS (EI): $m/z = 201$ (M)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.21-1.32$ (m, 2H), $1.34-1.42$ (m, 9H), 1.48 (s, 1H), $1.58-1.65$ (m, 1H), $1.77-1.88$ (m, 1H), 2.78 (br t, 1H), $3.33-3.41$ (m, 1H), $3.58-3.63$ (dt, 1H), 3.75 (br d, 1H), 4.82 (s, 1H).

20

Beispiel XV

tert-Butyl-(3R)-3-hydroxy-1-pyrrolidincarboxylat

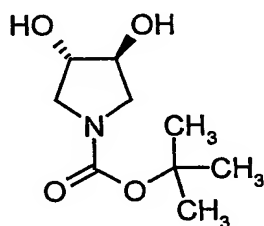


Diese Verbindung wird analog der Vorschrift des Beispiels XIV aus 3-(R)-Hydroxypyrrolidin erhalten.

5 **Beispiel XVI**

Schritt 1

tert-Butyl-(3S,4S)-3,4-dihydroxy-1-pyrrolidincarboxylat

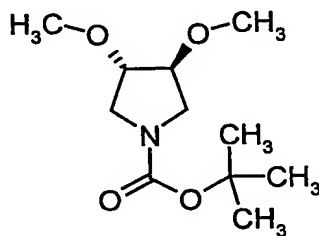


10

Die Darstellung dieser Verbindung erfolgt nach: Nagel, U., Angew. Chem. 96 (1984), 425.

15 ***Schritt 2***

tert-Butyl-(3S,4S)-3,4-dimethoxy-1-pyrrolidincarboxylat



20

2.60 g (12.73 mmol) tert-Butyl-(3S,4S)-3,4-dihydroxy-1-pyrrolidincarboxylat (Beispiel XVI, Schritt 1) werden unter Argon in 60 ml absolutem DMF gelöst und unter Eisbad-Kühlung portionsweise mit 0.74 g (29.42 mmol; 95%-ig) Natriumhydrid versetzt. Man lässt 10 Minuten bei 0°C nachrühren und tropft dann bei

gleicher Temperatur 4.00 g (28.14 mmol) Iodmethan zu. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden bei RT nachgerührt und dann durch Zugabe von 20 ml gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung und 80 ml destilliertem Wasser hydrolysiert. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet, 5
filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch über Kieselgel (Eluent: DCM/Methanol 100:1) aufgereinigt. Man erhält 2.39 (76% d.Th.) des Produktes.

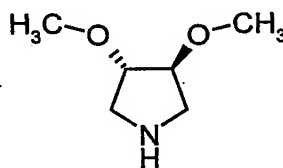
LC/MS (Methode D): $R_t = 3.45$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 255$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.39$ (s, 10H), 2.73 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 3.28 (s, 7H), 3.80 (br s, 2H).

Schritt 3

15 (3S,4S)-3,4-Dimethoxypyrrolidin



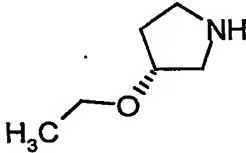
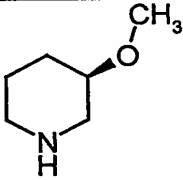
2.30 g (9.35 mmol; 94%-ig) tert-Butyl-(3S,4S)-3,4-dimethoxy-1-pyrrolidincarboxylat (Beispiel XVI, Schritt 2) werden in 50 ml Salzsäure (4 M in Dioxan) aufgenommen und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in DCM suspendiert, mit 1 N Natriumhydroxid-Lösung versetzt und 10 Minuten bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase 20
mehrmals mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung extrahiert, getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 872 mg (63% d.Th.) des Produktes.

GC/MS: $R_t = 4.76$ min.

MS (CIpos): $m/z = 132$ (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.63$ (dd, 4H), 2.89 (dd, 4H), 3.63 (q, 4H), 7.95 (s, 1H).

- 5 Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele können analog der zuvor beschriebenen Vorschrift des Beispiels XVI aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden:

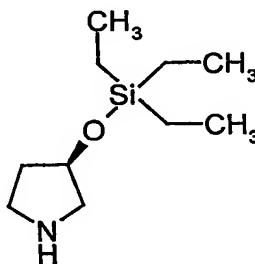
Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
XVII		GC/MS: $R_t = 3.14$ min. MS (CIpos): $m/z = 133.1$ ($\text{M}+\text{H}^+$) $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.08$ -1.15 (m, 3H), 1.58-1.85 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 1H), 2.71-2.91 (m, 4H), 3.31-3.43 (m, 2H), 3.92-4.00 (m, 1H).
XVIII		GC/MS: $R_t = 6.77$ min. MS (EIpos): $m/z = 116$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel XIX

10

Schritt 1

(3R)-3-[(Triethylsilyl)oxy]pyrrolidin



15

Zu einer eisgekühlten Lösung von 200 mg (2.30 mmol) (3R)-3-Pyrrolidinol in 3 ml absolutem Pyridin unter Argon gibt man 381 mg (2.53 mmol) Triethylchlorsilan. Man rührt die Reaktionsmischung für eine Stunde bei RT, versetzt sie dann mit 6 ml destilliertem Wasser und extrahiert sie mit Diethylether. Das Lösungsmittel der organischen Phase wird unter Vakuum entfernt und der Rückstand gut getrocknet. Man erhält 99 mg (21% d.Th.) des Produktes.

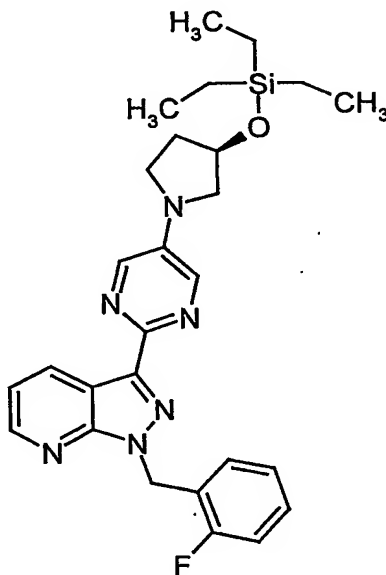
MS (DCI): $m/z = 219.2$ ($M+H$)⁺

$R_f = 0.39$ (DCM/Methanol 20:1)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.58$ (q, 6H), 0.92 (t, 9H), 1.81-2.02 (m, 1H), 2.85 (br d, 1H), 3.03-3.18 (m, 4H), 4.48 (br quintett, 1H), 8.52 (br s, 1H).

Schritt 2

1-(2-Fluorbenzyl)-3-(5-((3R)-3-[(triethylsilyl)oxy]-1-pyrrolidinyl)-2-pyrimidinyl)-1H-pyrazol[3,4-b]pyridin



Die Verbindung wird bis auf die folgenden Veränderungen analog der Vorschrift des Beispiels VI, Schritt 4 hergestellt. Die Reaktion wird in absolutem Dioxan mit Natrium-tert-butyilat anstatt der entsprechenden Kalium-Verbindung durchgeführt. Ausgehend von 94 mg (0.25 mmol) 3-(5-Brom-2-pyrimidinyl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-

pyrazolo[3,4-b]pyridin (Beispiel I, Schritt 6) und 99 mg (0.49 mmol) (3R)-3-[(Triethylsilyl)oxy]pyrrolidin (Beispiel XIX, Schritt 1) erhält man 80 mg (65% d.Th.) des Produktes.

HPLC: $R_t = 3.98$ min.

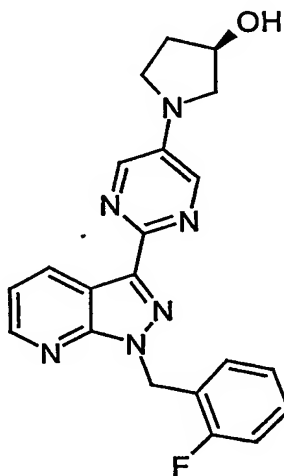
5 MS (ESIpos): $m/z = 505$ ($M+H$)⁺

$R_f = 0.32$ (DCM/Ethylacetat 2:1)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.61$ (q, 6H), 0.94 (t, 9H), 1.24 (s, 1H), 1.89-2.02 (m, 1H), 2.08-2.22 (m, 1H), 3.47 (t, 2H), 3.59 (dd, 1H), 4.63 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 7.10-7.28 (m, 3H), 7.30-7.41 (m, 2H), 8.27 (s, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.82 (d, 1H).

Schritt 3

(3R)-1-{2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}-3-pyrrolidinol



15

20

2.64 g (5.23 mol) 1-(2-Fluorbenzyl)-3-(5-{(3R)-3-[(triethylsilyl)oxy]-1-pyrrolidinyl}-2-pyrimidinyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Beispiel XIX, Schritt 2) werden in 50 ml absolutem THF unter Argon gelöst und 2.19 g (8.37 mol) einer 1 molaren Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung in THF zugegeben. Die Lösung wird über Nacht bei RT gerührt. Man verdünnt mit 50 ml einer 1:1-Mischung aus destilliertem Wasser und Ethylacetat und extrahiert die wässrige Phase nach Abtrennung dreimal mit Ethyl-

acetat. Das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen wird im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt über Kieselgel chromatographiert (Eluent: DCM/Methanol 30:1). Man erhält 1.64 g (80% d.Th.) des Produktes.

HPLC: $R_t = 4.02$ min.

5 MS (ESIpos): $m/z = 391$ ($M+H$)⁺

$R_f = 0.42$ (DCM/Methanol 20:1)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.40$ (s, 1H), 1.89-2.17 (m, 2H), 3.42-3.58 (m, 3H), 4.46 (s, 1H), 5.04 (d, 1H), 5.80 (s, 2H), 7.10-7.28 (m, 3H), 7.30-7.42 (m, 2H), 8.25 (s, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.83 (d, 1H).

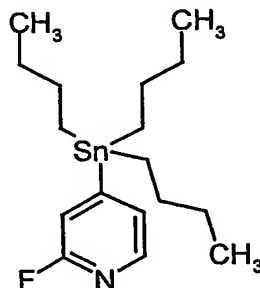
10

Die folgenden Beispiele XX und XXI sind durch Umsetzung der entsprechenden Halogenpyridine (4-Chlor- oder 3-Brompyridine) zugänglich, indem diese entweder analog der Vorschrift in Saji, H.; Watanabe, A.; Magata, Y.; Ohmomo Y.; Kiyono, Y.; Yamada, Y.; Iida, Y.; Yonekura, Y.; Konishi, J.; Yokoyama, A. Chem. Pharm. Bull. 1997, 45, 284-290 mit Hexabutyldistannan unter Zusatz von Pd(PPh₃)₄ in Toluol umgesetzt werden oder analog der Vorschrift aus Garg, S.; Garg, P.K.; Zalutsky, M.R.; Bioconjugate Chem. 1991, 2, 50-56 mit Butyllithium lithiiert werden und anschließend die Einführung des Stannylrests mit Chlortributylstannan erfolgt:

20

Beispiel XX

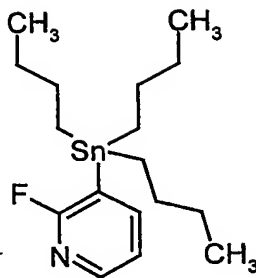
2-Fluor-4-(tributylstannyl)pyridin



25

Beispiel XXI

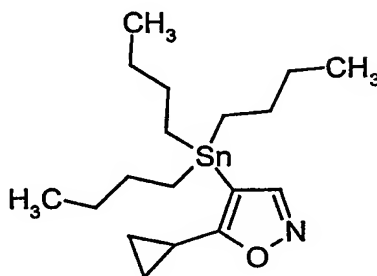
2-Fluor-3-(tributylstannyl)pyridin



5

Beispiel XXII

5-Cyclopropyl-4-(tributylstannyl)isoxazol

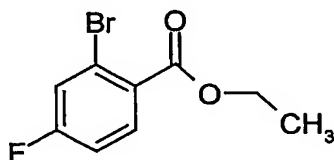


10

Diese Verbindung kann auf analoge Weise zu den Verbindungen aus den Beispielen XX und XXI hergestellt werden.

Bespiel XXIII

15 Ethyl 2-brom-4-fluorbenzoat



Zu einer Lösung von 220 mg (1.01 mmol) 2-Brom-4-fluorbenzoesäure in 5 ml absolutem Toluol unter Argon werden 281 mg (2.21 mmol) Oxalylchlorid gegeben und für 4 Stunden bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird dreimal in DCM aufgenommen und das Lösungsmittel jeweils im Vakuum entfernt. Man erhält ein gelbes Öl, welches in wenig DCM gelöst wird. Man versetzt die Lösung mit 213 mg (2.10 mmol) Triethylamin und 2 ml Ethanol und rührt bei RT für 3 Stunden. Das Reaktionsgemisch wird mit dem doppelten Volumen an destilliertem Wasser verdünnt und mit DCM extrahiert. Das Lösungsmittel der organischen Phase wird im Vakuum entfernt und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (Eluent: DCM/Methanol 20:1). Man erhält 110 mg (39 % d.Th.) des Produktes.

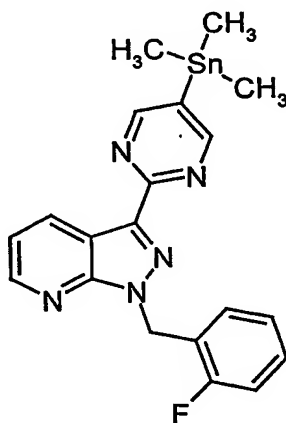
HPLC: $R_t = 4.80$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 248$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.32$ (t, 3H), 4.32 (q, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H).

Beispiel XXIV

1-(2-Fluorbenzyl)-3-[5-(trimethylstannyl)-2-pyrimidinyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



Zu einer Lösung aus 2.00 g (5.21 mmol) 3-(5-Brom-2-pyrimidinyl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Beispiel I, Schritt 6) in 75 ml absolutem Dioxan

unter Argon werden 5.12 g (15.62 mmol) 1,1,1,2,2,2-Hexamethyldistannan und 0.59 g (0.83 mmol) Bis-(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid zugegeben und über Nacht bei 80-85°C gerührt. Man hydrolysiert durch Zugabe von 40 ml einer 1 molaren wässrigen Kaliumfluorid-Lösung und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, 5 filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel aufgereinigt (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat 3:1). Man erhält 1.56 g (60% d.Th.) des Produktes.

LC/MS (Methode D): $R_t = 5.20$ min.

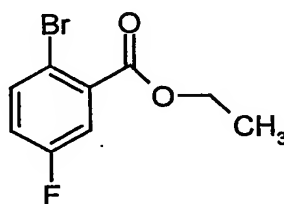
10 MS (ESIpos): $m/z = 469$ ($M+H$)⁺

$R_f = 0.75$ (Toluol/Ethylacetat 1:1)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.39$ (t, 9H), 5.87 (s, 2H), 7.10-7.49 (m, 5H), 8.68 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.90 (s, 3H).

15 **Beispiel XXV**

Ethyl 2-brom-5-fluorbenzoat



20 Die Verbindung wird analog der Vorschrift des Beispiels XXIII hergestellt. Ausgehend von 670 mg (3.06 mmol) 2-Brom-5-fluorbenzoesäure erhält man 320 mg (34 % d.Th.) des Produktes.

HPLC: $R_t = 4.66$ min.

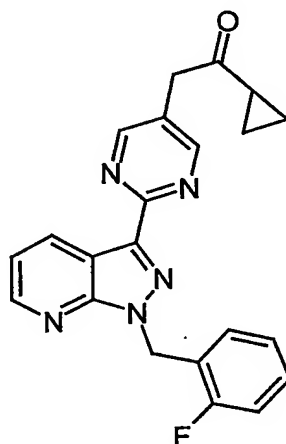
MS (ESIpos): $m/z = 248$ ($M+H$)⁺

25 $R_f = 0.90$ (DCM/Methanol 20:1)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.33$ (t, 3H), 4.33 (q, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H).

Beispiel XXVI**Schritt 1**

- 5 1-Cyclopropyl-2-{2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidin-yl}ethanon



- 10 500 mg (5.2 mmol) gut getrocknetes Natrium-tert-butylat werden in einer ausgeheizten und evakuierten Apparatur unter Argon vorgelegt. 143 mg (0.16 mmol) Tris-(dibenzylidenacetone)dipalladium, 243 mg (0.39 mmol) rac-BINAP und 1000 mg (2.6 mmol) 3-(5-Brom-2-pyrimidinyl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Beispiel I, Schritt 6) werden nacheinander zugegeben und die Apparatur nochmals evakuiert und mit Argon gespült. Die Reagenzien werden in 40 ml absolutem Dioxan
- 15 suspendiert, mit 438 mg (0.47 ml, 5.2 mmol) Cyclopropylmethylethanon versetzt und 2 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird in Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Chromatographie auf Kieselgel (Eluent: DCM/Methanol 20:1) gereinigt. Man erhält 630 mg (57% d.Th.) des Produktes.

HPLC: $R_t = 4.53$ min.

- 20 MS (ESIpos): $m/z = 388$ ($M+H$)⁺

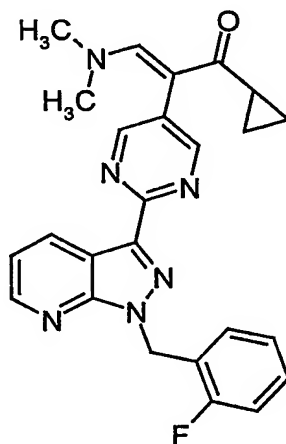
$R_f = 0.51$ (DCM/Methanol 20:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : δ = 0.92-1.02 (m, 4H), 2.20 (quintett, 1H), 4.12 (s, 2H), 5.87 (s, 2H), 7.16 (q, 1H), 7.22-7.49 (m, 3H), 7.42 (dd, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.88 (d, 1H).

5

Schritt 2

(2E)-1-Cyclopropyl-3-(dimethylamino)-2-{2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazol[3,4-b]-pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}-2-propen-1-on



10

Zu einer Lösung von 123 mg (1.03 mmol) N-(Dimethoxymethyl)-N,N-dimethylamin in 1 ml DMF werden 100 mg (0.26 mmol) 1-Cyclopropyl-2-{2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}ethanon (Beispiel XXVI, Schritt 1) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 Stunden bei 110°C gerührt und dann in destilliertes Wasser gegossen. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mit destilliertem Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 93 mg (64% d.Th.) des Produktes, welches ohne weitere Aufreinigung direkt weiter umgesetzt wird.

15

HPLC: R_t = 4.67 min.

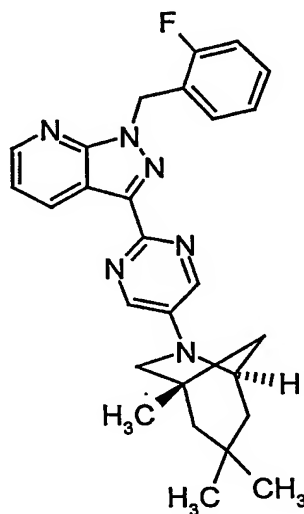
MS (ESIpos): m/z = 443 ($M+H$)⁺

20

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.67-0.75 (m, 2H), 0.78-0.84 (m, 2H), 2.13-2.31 (m, 1H), 2.83 (s, 6H), 5.86 (s, 2H), 7.10-7.46 (m, 5H), 7.94 (s, 1H), 8.66 (s, 3H), 8.90 (d, 1H).

Ausführungsbeispiele:Beispiel 1

1-(2-Fluorbenzyl)-3-{5-[(1S,5R)-1,3,3-trimethyl-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-yl]-2-pyrimidinyl}-1H-pyrazol[3,4-b]pyridin



95 mg (0.85 mmol) gut getrocknetes Kalium-tert-butylat werden in einer ausgeheizten und evakuierten Apparatur unter Argon vorgelegt. 18 mg (0.02 mmol) Tris-(dibenzylidenaceton)dipalladium, 48 mg (0.08 mmol) rac-BINAP und 300 mg (0.77 mmol) 3-(5-Brom-2-pyrimidinyl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Beispiel I, Schritt 6) werden nacheinander zugegeben und die Apparatur nochmals evakuiert und mit Argon gespült. Die Reagenzien werden in 4.5 ml absolutem Toluol suspendiert und dann gibt man 355 mg (2.32 mmol) (1S,5R)-1,3,3-Trimethyl-6-azabicyclo[3.2.1]octan zu der Reaktionsmischung. Diese rührt man bei 60°C über Nacht. Das Lösungsmittel wird in Vakuum entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhält 73 mg (20% d.Th.) des Produktes.

LC/MS (Methode A): $R_t = 3.79$ min.

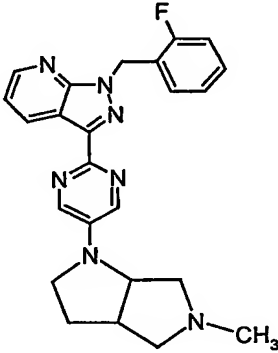
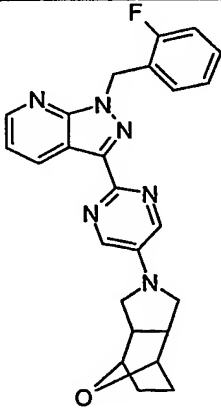
MS (ESIpos): $m/z = 457$ ($M+H$)⁺

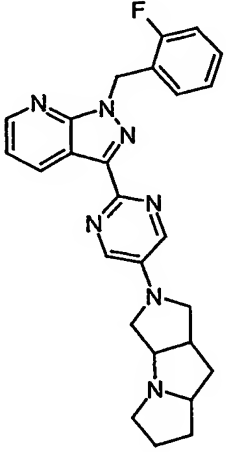
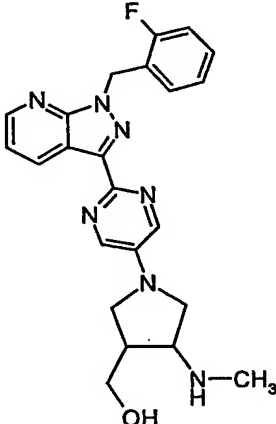
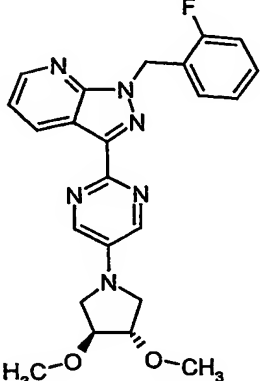
$R_f = 0.75$ (DCM/Methanol 20:1)

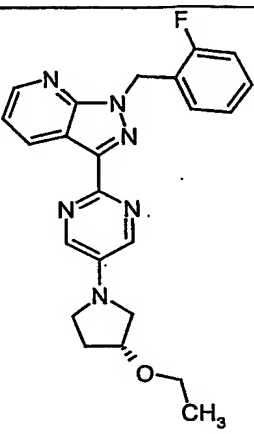
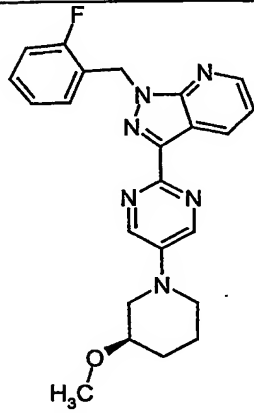
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.74 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.34 (d, 1H), 1.45-1.61 (m, 3H), 1.78 (br s, 1H), 1.91 (d, 1H), 3.18 (dd, 2H), 4.28 (br s, 1H), 5.79 (s, 2H), 7.09-7.26 (m, 4H), 7.30-7.42 (m, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.61 (d, 1H), 8.82 (d, 1H).

5

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele können analog der Vorschrift des Beispiels 1 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden:

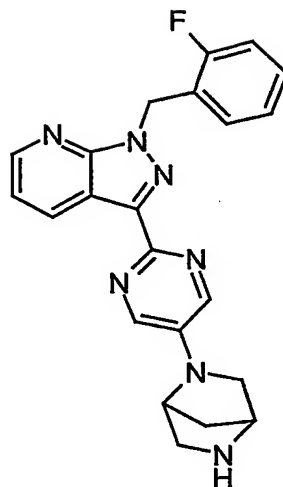
Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
2		LC/MS (Methode A): R_t = 1.70 min. MS (ESIpos): m/z = 430 ($\text{M}+\text{H}^+$) $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.95-2.24 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.28-3.41 (m, 3H), 3.49-3.75 (m, 2H), 3.85 (q, 1H), 4.56 (q, 1H), 5.82 (s, 2H), 7.10-7.29 (m, 3H), 7.32-7.46 (m, 2H), 8.34 (d, 2H), 8.64 (d, 1H), 8.83 (d, 1H).
3		LC/MS (Methode D): R_t = 4.22 min. MS (ESIpos): m/z = 443.4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
4		<p>LC/MS (Methode A): $R_t = 1.82$ min.</p> <p>MS (ESIpos): $m/z = 446$ ($M+H$)⁺</p> <p>¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.70$- 2.32 (m, 4H), 3.26-3.70 (m, 5H), 3.80- 4.19 (m, 4H), 4.34 (br s, 2H), 5.82 (s, 2H), 7.09-7.48 (m, 5H), 8.30 (s, 2H), 8.64 (d, $1H$), 8.84 (d, 1H).</p>
5		<p>LC/MS (Methode A): $R_t = 1.67$ min.</p> <p>MS (ESIpos): $m/z = 434$ ($M+H$)⁺</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.53$- 1.68 (m, 1H), 1.69-1.84 (m, 2H), 1.90- 2.07 (m, 1H), 2.63 (q, 1H), 2.92 (quintett, $1H$), 3.18 (s, 3H), 3.19-3.30 (m, 2H), 3.33- 3.43 (dd, 2H), 5.80 (s, 2H), 7.09-7.25 (m, $4H$), 7.33-7.46 (m, 1H), 8.40 (s, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.82 (d, 1H).</p>
6		<p>LC/MS (Methode A): $R_t = 2.65$ min.</p> <p>MS (ESIpos): $m/z = 435$ ($M+H$)⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.36$ (s, 6H), 3.43-3.57 (m, 4H), 4.04 (s, 2H), 5.81 (s, 2H), 7.13-7.27 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 2H), 8.29 (s, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.82 (d, 1H).</p>

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
7		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.43$ min. MS (ESIpos): $m/z = 419.3$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.12$ (t, 3H), 2.10 (q, 2H), 3.36-3.58 (m, 6H), 4.25 (br s, 1H), 5.81 (s, 2H), 7.08-7.42 (m, 5H), 8.27 (s, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.83 (d, 1H).
8		LC/MS (Methode D): $R_t = 4.33$ min. MS (ESIpos): $m/z = 419.4$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.41$ -1.59 (m, 2H), 1.76-1.89 (m, 1H), 1.90-2.02 (m, 1H), 3.03-3.18 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.45-3.61 (m, 2H), 3.69-3.71 (d, 1H), 5.80 (s, 2H), 7.10-7.27 (m, 3H), 7.30-7.43 (m, 2H), 8.62 (d, 3H), 8.81 (d, 1H).

Beispiel 9

3-[5-(2,5-Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-2-pyrimidinyl]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazol-[3,4-b]pyridin



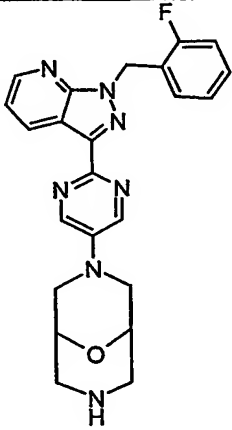
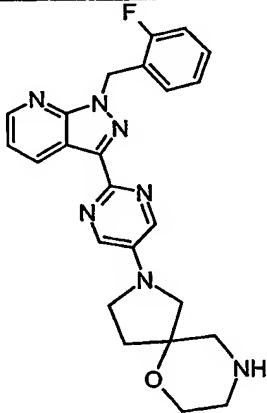
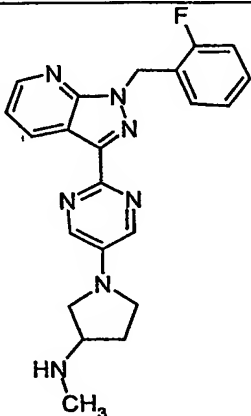
250 mg (0.50 mmol) tert-Butyl-5-{2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]-heptan-2-carboxylat (Beispiel VI, Schritt 4) werden in 2 ml DCM gelöst und mit 2 ml TFA versetzt. Man rührt für eine Stunde bei RT. Man verdünnt mit DCM und stellt die Lösung mit wässriger Natriumcarbonat-Lösung basisch. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und man erhält 163 mg (82% d.Th.) des Produktes.

LC/MS (Methode D): $R_t = 2.65$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 402.5$ ($M+H$)⁺

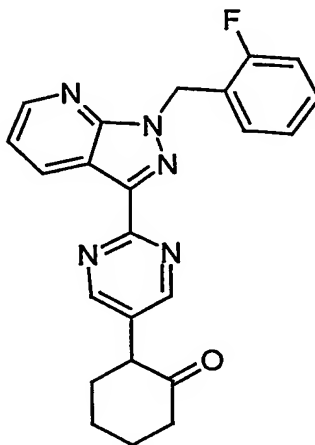
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.76$ (dd, 2H), 2.85 (dd, 2H), 3.07 (d, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.69 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 7.09-7.28 (m, 3H), 7.30-7.43 (m, 2H), 8.30 (s, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.81 (d, 1H).

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele können analog der Vorschrift des Beispiels 9 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden:

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
10		<p>LC/MS (Methode A): $R_t = 1.68$ min.</p> <p>MS (ESIpos): $m/z = 432$ ($M+H$)⁺</p> <p>¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.03$-3.47 (m, 7H), 3.85-4.00 (m, 3H), 4.11 (br s, 1H), 5.83 (s, 2H), 7.08-7.47 (m, 5H), 8.61 (s, 2H), 8.64 (d, 1H), 8.84 (d, 1H).</p>
11		<p>LC/MS (Methode A): $R_t = 1.75$ min.</p> <p>MS (ESIpos): $m/z = 456$ ($M+H$)⁺</p> <p>¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.03$ (quintett, 1H), 2.15 (quintett, 1H), 2.69 (t, 3H), 2.77 (q, 1H), 3.38-3.65 (m, 7H), 5.80 (s, 2H), 7.09-7.19 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 2H), 8.25 (s, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.83 (d, 1H).</p>
12		<p>LC/MS (Methode A): $R_t = 1.71$ min.</p> <p>MS (ESIpos): $m/z = 404$ ($M+H$)⁺</p> <p>¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.77$-2.26 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.09-3.22 (m, 1H), 3.33-3.60 (m, 4H), 5.80 (s, 2H), 7.06-7.45 (m, 5H), 8.24 (s, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.84 (d, 1H).</p>

Beispiel 13

2-{2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazol[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}cyclohexanon



5

Die Verbindung wird bis auf die folgenden Veränderungen analog der Vorschrift des Beispiels 1 hergestellt. Die Reaktion wird in absolutem Dioxan mit Natrium-tert-butylat anstatt der entsprechenden Kalium-Verbindung und bei 70°C durchgeführt. Ausgehend von 100 mg (0.26 mmol) 3-(5-Brom-2-pyrimidinyl)-1-(2-fluorbenzyl)-

10

1H-pyrazol[3,4-b]pyridin (Beispiel 1, Schritt 6) und 77 mg (0.78 mmol) Cyclohexanon erhält man 31 mg (29% d.Th.) des Produktes.

LC/MS (Methode D): $R_t = 4.26$ min.

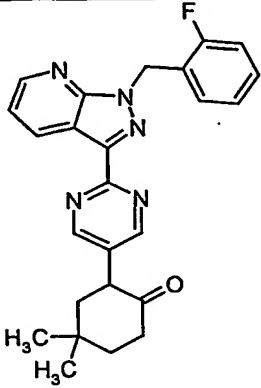
MS (ESIpos): $m/z = 402.3$ ($M+H$)⁺

$R_f = 0.40$ (Toluol/Ethylacetat 1:1)

15

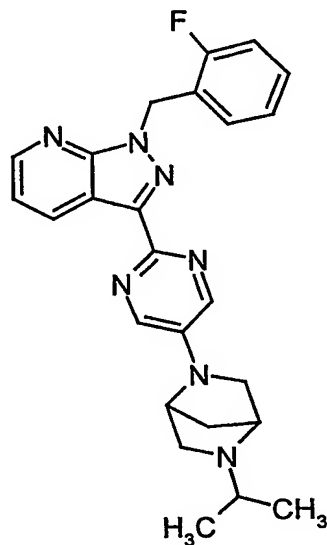
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.70-2.43$ (m 7H), 2.54-2.72 (m, 1H), 3.99 (dd, 1H), 5.87 (s, 2H), 7.11-7.50 (m, 5H), 8.68 (d, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.89 (d, 1H).

Das in der folgenden Tabelle aufgeführte Beispiel kann analog der Vorschrift des Beispiels 13 aus der entsprechenden Ausgangsverbindung hergestellt werden:

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
14		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.73$ min. MS (ESIpos): $m/z = 430.4$ ($M+H$) ⁺ $R_f = 0.56$ (Toluol/Ethylacetat) ¹ H-NMR (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.06$ (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.61-1.95 (m, 3H), 2.01-2.38 (m, 2H), 2.62-2.89 (m, 1H), 4.13 (dd, 1H), 5.87 (s, 2H), 7.21 (q, 3H), 7.32-7.50 (m, 2H), 8.68 (d, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.88 (d, 1H).

Beispiel 15

5 1-(2-Fluorbenzyl)-3-[5-(5-isopropyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-2-pyrimidin-yl]-1H-pyrazol[3,4-b]pyridin



10 50 mg (0.13 mmol) 3-[5-(2,5-Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-2-pyrimidinyl]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Beispiel 9) werden in 5 ml absolutem Aceton gelöst und mit 92 mg (0.87 mmol) Natriumcarbonat versetzt. Zu der

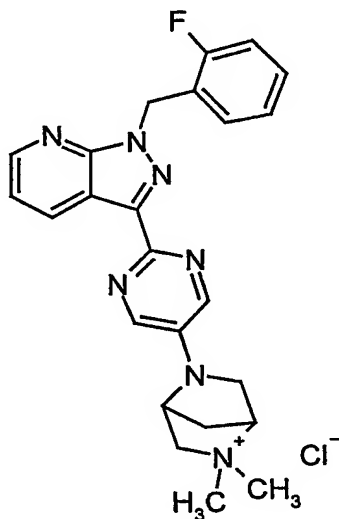
Suspension gibt man 64 mg (0.37 mmol) 2-Iodpropan und rührt bei RT über Nacht. Die Reaktionslösung wird mit Wasser versetzt und mit DCM extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC unter Zusatz geringer Anteile wässriger Salzsäure gereinigt. Man erhält 25 mg (42% d.Th.) des Produktes.

LC/MS (Methode A): $R_t = 1.78$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 444$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 16

5-{2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidiny]-2,2-dimethyl-5-aza-2-azoniabicyclo[2.2.1]heptanchlorid



15

Die Verbindung wird analog der Vorschrift für Beispiel 15 mit den entsprechenden Ausgangsmaterialien hergestellt. Man erhält 51 mg (88 % d.Th.) des Produktes.

LC/MS (Methode A): $R_t = 1.65$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 430$ ($M+H$)⁺

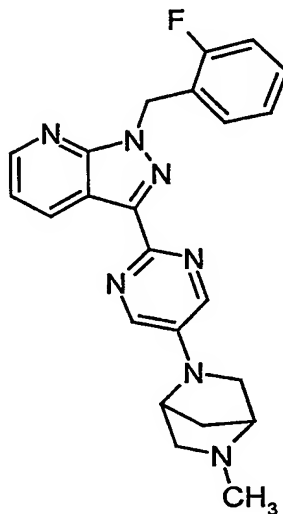
20

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.34$ (d, 1H), 2.71 (d, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.62-3.76 (m, 3H), 4.64 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 7.11-7.29 (m, 3H), 7.32-7.44 (m, 2H), 8.44 (s, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.82 (d, 1H).

Beispiel 17

1-(2-Fluorbenzyl)-3-[5-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-2-pyrimidinyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

5



40 mg (0.10 mmol) 3-[5-(2,5-Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-2-pyrimidinyl]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Beispiel 9) werden in 0.5 ml absolutem DMF gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 542 mg (6.67 mmol) wässrige Formaldehyd-Lösung (37 %-ig) und 1220 mg (26.51 mmol) Ameisensäure und erhitzt das Reaktionsgemisch für 16 Stunden auf 80°C. Die Reaktionslösung wird mit 1 molarer Natriumhydroxid-Lösung basisch gestellt und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 39 mg (94 % d.Th.) des Produktes.

HPLC: $R_t = 3.39$ min.

LC/MS (Methode C): $R_t = 2.61$ min.

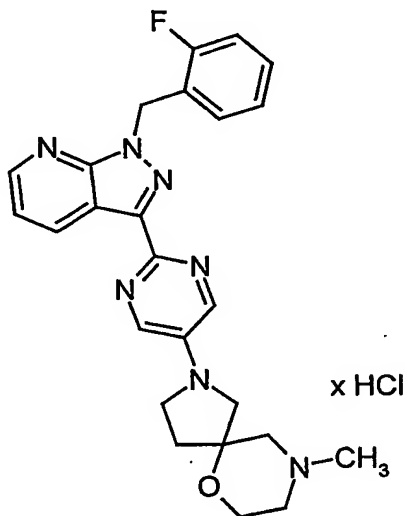
MS (ESIpos): $m/z = 416.24$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.78$ (d, 1H), 1.93 (d, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.73 (s, 1H), 2.81 (d, 1H), 2.89 (s, 1H), 3.32 (d, 1H), 3.38 (d, 1H), 3.51 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 7.10-7.28 (m, 3H), 7.32-7.43 (m, 2H), 8.32 (s, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.81 (d, 1H).

Beispiel 18

2-{2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}-9-methyl-6-oxa-2,9-diazaspiro[4.5]decan-Hydrochlorid

5



Die Verbindung wird analog der Vorschrift für Beispiel 17 aus Beispiel 11 hergestellt. Man erhält 49 mg (88 % d.Th.) des Produktes. Bei der Reinigung durch HPLC unter Zusatz von geringen Anteilen Salzsäure bildet sich das Hydrochlorid.

10

LC/MS (Methode D): $R_t = 2.78$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 460.4$ ($M+H$)⁺

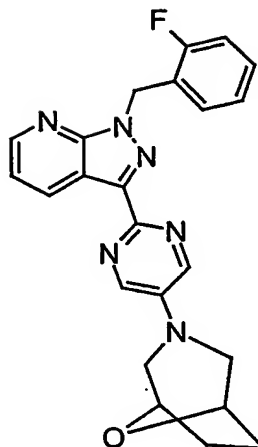
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.09$ -2.40 (m, 2H), 2.57-2.74 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 3.00-3.25 (m, 2H), 3.29-3.70 (m, 6H), 3.80-4.03 (m, 3H), 5.81 (s, 2H), 7.10-7.29 (m, 3H), 7.33-7.45 (m, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.84 (t, 1H), 11.20 (br s, 1H).

15

Beispiel 19

1-(2-Fluorbenzyl)-3-[5-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-pyrimidinyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

20



400 mg (0.68 mmol) 3-[4,6-Dichlor-5-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-2-pyrimidinyl]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Beispiel XII, Schritt 7) werden in 200 ml Methanol gelöst und mit 86 mg Ammoniumformiat versetzt. Unter Argon gibt man 26 mg Palladium auf Aktivkohle (10%-ig) zu und erhitzt für 3 Tage unter Rückfluss. Das Reaktionsgemisch wird abfiltriert und die Rückstände mit Methanol gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Man erhält 99 mg (35% d.Th.) des Produktes.

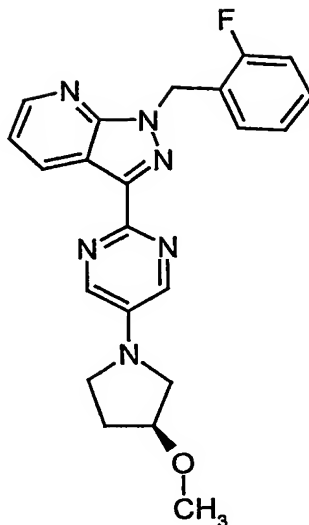
LC/MS (Methode D): $R_t = 3.97$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 417$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.88$ (s, 4H), 2.98 (dd, 2H), 3.61 (d, 1H), 4.49 (s, 2H), 5.82 (s, 2H), 7.09-7.46 (m, 5H), 8.53 (s, 2H), 8.64 (dd, 1H), 8.82 (dd, 1H).

Beispiel 20

1-(2-Fluorbenzyl)-3-{5-[(3S)-3-methoxy-1-pyrrolidiny]-2-pyrimidinyl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



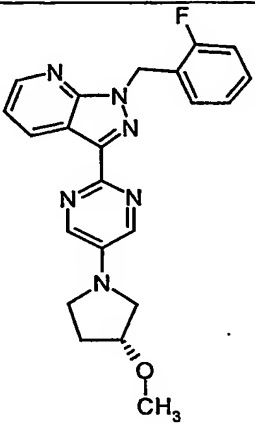
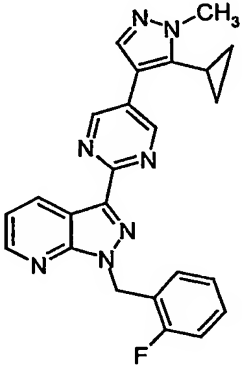
100 mg (0.21 mmol, Reinheit 80%) (3S)-1-{2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]-pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}-3-pyrrolidinol (Beispiel XIX, Schritt 3) werden unter Argon in 2 ml DMF gelöst und unter Eisbadkühlung mit 8 mg (0.33 mmol) Natriumhydrid versetzt. Zu dieser Suspension tropft man ebenfalls unter Eisbad-Kühlung 32 mg (0.23 mmol) Iodmethan und rührt 2 Stunden bei dieser Temperatur nach. Man gibt 0.5 ml destilliertes Wasser zu und chromatographiert das Reaktionsgemisch direkt über eine präparative HPLC. Man erhält 35 mg (42 % d.Th.) des Produktes.

LC/MS (Methode D): $R_t = 4.12$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 405.4$ ($M+H$)⁺

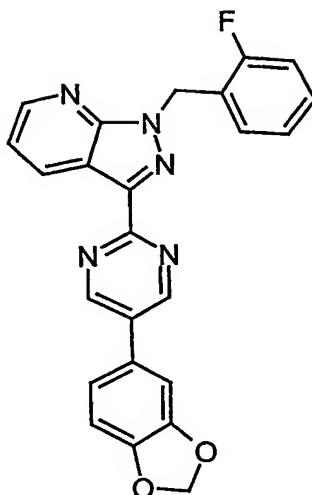
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.05$ - 2.18 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.34-3.57 (m, 4H), 4.14 (br s, 1H), 5.80 (s, 2H), 7.10-7.28 (m, 3H), 7.29-7.43 (m, 2H), 8.26 (s, 2H), 8.61 (d, 1H), 8.81 (d, 1H).

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele können analog der Vorschrift des Beispiels 20 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden:

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
21		LC/MS (Methode D): $R_t = 4.12$ min. MS (ESIpos): $m/z = 405.3$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.03$ - 2.19 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.35-3.53 (m, 4H), 4.15 (br s, 1H), 5.81 (s, 2H), 7.10- 7.26 (m, 3H), 7.29-7.44 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.82 (d, 1H).
22		HPLC: $R_t = 4.69$ min. MS (ESIpos): $m/z = 426$ ($M+H$) ⁺ $R_f = 0.62$ (DCM/Methanol 20:1) ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.45$ (q, 1H), 0.82 (quintett, 1H), 0.90-0.97 (m, 1H), 1.06-1.14 (m, 1H), 1.97-2.15 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.92 (s, 1H), 5.87 (s, 2H), 7.17 (q, 1H), 7.22 (q, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.44 (dd, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 9.13 (d, 2H).

Beispiel 23

3-[5-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-pyrimidinyl]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]-
 pyridin



120 mg (0.31 mmol) 3-(5-Brom-2-pyrimidinyl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Beispiel I, Schritt 6) werden unter Argon in 10 ml DME gelöst und mit 67 mg (0.41 mmol) 1,3-Benzodioxol-5-yl-boronsäure versetzt. Man erwärmt auf 40°C, bis eine Lösung entstanden ist, und gibt dann 17 mg (0.02 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) zu. Man rührt für eine Stunde unter Rückfluss, gibt nun 39 mg (0.34 mmol) Kalium-tert-butylat zu und rührt anschließend bei 85°C über Nacht. Man verdünnt mit DCM und extrahiert jeweils einmal mit 1 molarer Salzsäure und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Man erhält 60 mg (92% d.Th.) des Produktes.

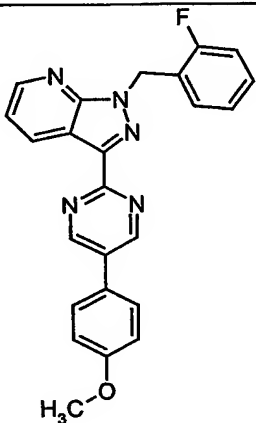
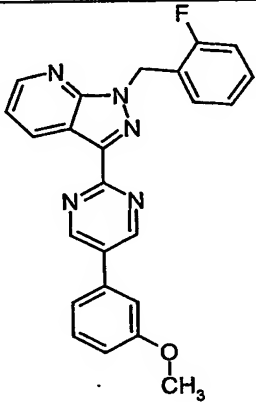
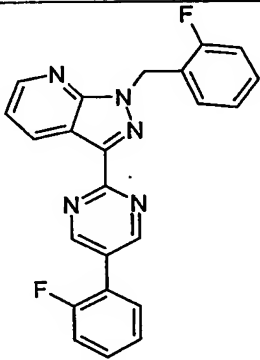
LC/MS (Methode D): $R_t = 4.69$ min.

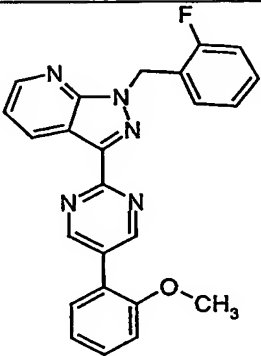
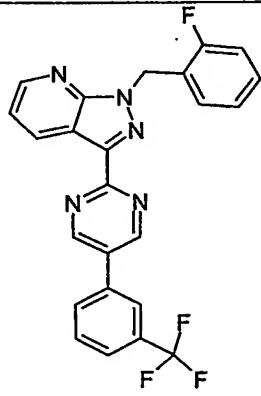
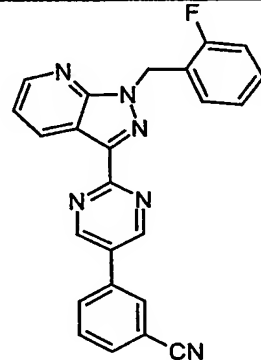
MS (ESIpos): $m/z = 426.2$ ($M+H$)⁺

$R_f = 0.77$ (Toluol/Ethylacetat 1:1)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5.87$ (s, 2H), 6.11 (s, 2H), 7.05-7.39 (m, 5H), 7.44 (q, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.54-7.68 (m, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 9.22 (s, 2H).

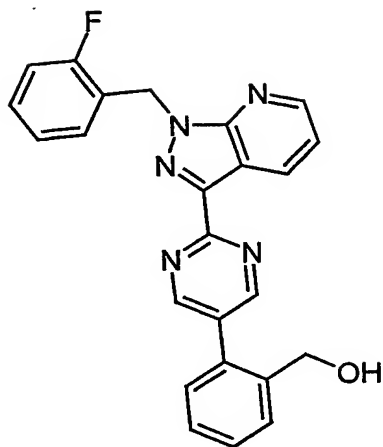
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele können analog der Vorschrift des Beispiels 23 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden:

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
24		LC/MS (Methode D): $R_t = 4.77$ min. MS (ESIpos): $m/z = 412.2$ ($M+H$) ⁺ $R_f = 0.75$ (Toluol/Ethylacetat 1:1) ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.98$ (s, 3H), 6.02 (s, 2H), 7.28 (t, 3H), 7.36 (q, 2H), 7.51 (q, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.83 (d, 1H), 9.06 (d, 1H), 9.38 (s, 2H).
25		LC/MS (Methode D): $R_t = 4.80$ min. MS (ESIpos): $m/z = 412.2$ ($M+H$) ⁺ $R_f = 0.80$ (Toluol/Ethylacetat 1:1) ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.86$ (s, 2H), 5.88 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.16 (q, 1H), 7.23-7.53 (m, 7H), 8.68 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.28 (s, 2H).
26		LC/MS (Methode D): $R_t = 4.82$ min. MS (ESIpos): $m/z = 400.5$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 5.90$ (s, 2H), 7.10-7.64 (m, 8H), 7.79 (t, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.19 (s, 2H).

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
27		LC/MS (Methode D): $R_t = 4.86$ min. MS (ESIpos): $m/z = 412.48$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.85$ (s, 3H), 5.89 (s, 2H), 7.09-7.57 (m, 9H), 8.69 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.10 (s, 2H).
28		LC/MS (Methode D): $R_t = 5.07$ min. MS (ESIpos): $m/z = 450.22$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 6.00$ (s, 2H), 6.94-7.12 (m, 3H), 7.18-7.28 (m, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.63-7.91 (m, 4H), 8.64 (d, 1H), 8.99 (d, 1H), 9.12 (s, 2H).
29		LC/MS (Methode D): $R_t = 4.55$ min. MS (ESIpos): $m/z = 407.24$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 5.90$ (s, 2H), 7.18 (q, 1H), 7.23-7.43 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.37 (s, 2H).

Beispiel 30

(2-{2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}phenyl)-methanol



200 mg (0.52 mmol) 3-(5-Brom-2-pyrimidinyl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Beispiel I, Schritt 6), 90 mg (0.62 mmol) 2-(Hydroxymethyl)phenylboronsäure, 40 mg (0.05 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocenpalladium(II)-chlorid und 200 mg (0.62 mmol) Cäsiumcarbonat werden in 2 ml DME aufgenommen und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird unter Vakuum entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt, so dass man 111 mg (52 % d.Th.) des Produktes erhält.

HPLC: $R_t = 4.53$ min.

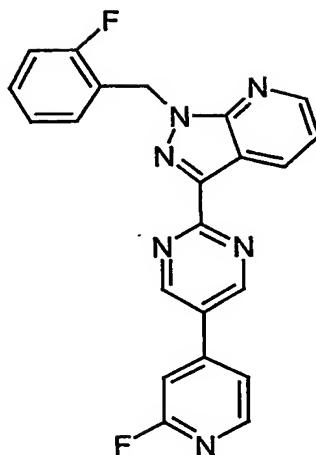
LC/MS (Methode C): $R_t = 4.17$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 412$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.26$ (t, 1H), 4.65 (d, 2H), 6.00 (s, 2H), 6.92-7.70 (m, 9H), 8.64 (d, 1H), 9.00 (s, 2H), 9.03 (d, 1H).

Beispiel 31

1-(2-Fluorbenzyl)-3-[5-(2-fluor-4-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



120 mg (0.31 mmol) 3-(5-Brom-2-pyrimidinyl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Beispiel I, Schritt 6) werden unter Argon in 10 ml DMF gelöst und mit
 5 121 mg (0.31 mmol) 2-Fluor-4-(tributylstannyl)pyridin (Beispiel XX) und 13 mg (0.02 mmol) Dichlorbis-(triphenylphosphin)palladium versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 110°C gerührt. Man verdünnt mit DCM und extrahiert mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.
 10 Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Man erhält 41 mg (32 % d.Th.) des Produktes.

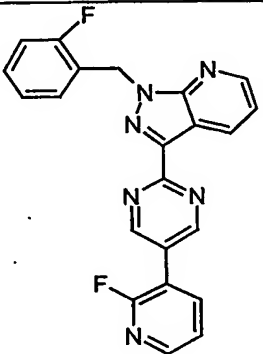
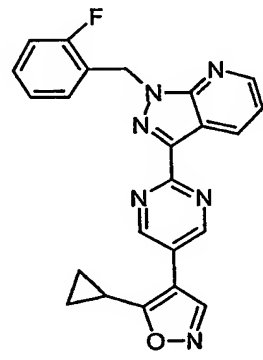
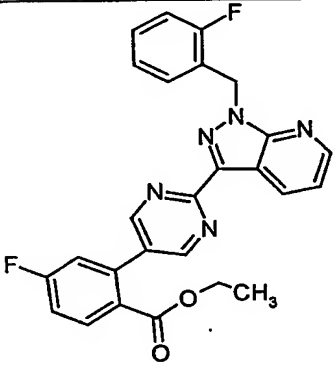
LC/MS (Methode D): $R_t = 4.17$ min.

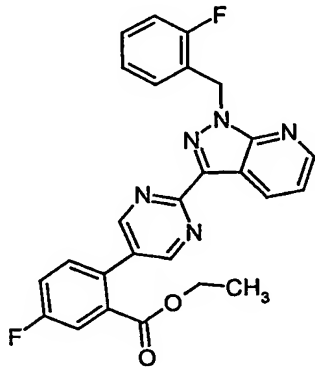
MS (ESIpos): $m/z = 401.25$ ($M+H$)⁺

$R_f = 0.67$ (Toluol/Ethylacetat 2:1)

15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5.91$ (s, 2H), 7.18 (q, 1H), 7.22-7.43 (m, 3H), 7.48 (dd, 1H), 7.91 (t, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.30 (s, 2H).

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele können analog der Vorschrift
 20 des Beispiels 31 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden:

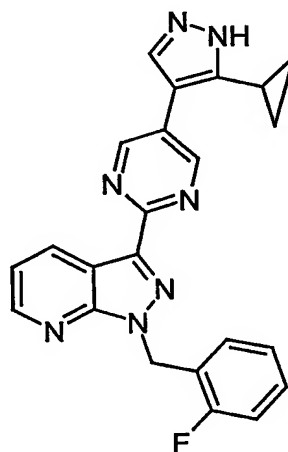
Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
32		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.31$ min. MS (ESIpos): $m/z = 401.5$ (M+H) ⁺ $R_f = 0.27$ (Toluol/Ethylacetat 2:1) ¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 5.91$ (s, 2H), 7.11-7.42 (m, 4H), 7.48 (dd, 1H), 7.59 (t, 1H), 8.34-8.48 (m, 2H), 8.72 (d, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.25 (s, 2H).
33		HPLC: $R_t = 4.90$ min. MS (ESIpos): $m/z = 413.1$ (M+H) ⁺ $R_f = 0.33$ (DCM/Methanol 20:1) ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 1.03$ -1.11 (m, 2H), 1.18-1.29 (m, 2H), 2.45-2.54 (m, 1H), 5.89 (s, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.23 (s, 2H).
34		HPLC: $R_t = 5.18$ min. MS (ESIpos): $m/z = 472$ (M+H) ⁺ $R_f = 0.66$ (DCM/Ethylacetat 1:1) ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 1.08$ (t, 3H), 4.13 (q, 2H), 5.90 (s, 2H), 7.11-7.60 (m, 7H), 8.11 (dd, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.81 (d, 3H).

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
35		HPLC: $R_t = 5.16$ min. MS (ESIpos): $m/z = 472$ ($M+H$) ⁺ $R_f = 0.66$ (DCM/Ethylacetat 1:1) ¹ H-NMR (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.09$ (t, 3H), 4.16 (q, 2H), 5.90 (s, 2H), 7.11-7.51 (m, 5H), 7.44 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.92 (d, 3H).

Beispiel 36

3-[5-(5-Cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-pyrimidinyl]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

5



10

90 mg (0.20 mmol) (2E)-1-Cyclopropyl-3-(dimethylamino)-2-{2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}-2-propen-1-on (Beispiel XXVI, Schritt 2) werden unter Argon in 3 ml absolutem Methanol gelöst. Man gibt 102 mg (2.03 mmol) Hydrazinhydrat zu und rührt 2 Stunden unter Rückfluss. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Man erhält 48 mg (58 % d.Th.) des Produktes.

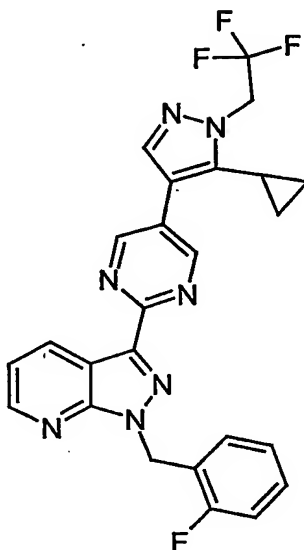
HPLC: $R_t = 4.37$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 412$ ($M+H$)⁺

$R_f = 0.36$ (DCM/Methanol 20:1).

Beispiel 37

- 5 3-{5-[5-Cyclopropyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-pyrimidinyl}-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



- 10 Die Verbindung wird analog der Vorschrift für Beispiel 36 unter Verwendung von 2,2,2-Trifluorethylhydrazin hergestellt. Die Ausbeute des Produktes liegt bei 9 % d.Th.

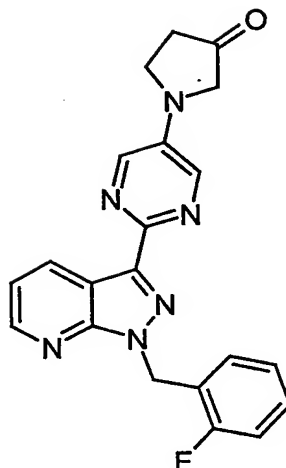
LC/MS (Methode A): $R_t = 2.87$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 494$ ($M+H$)⁺

- 15 $R_f = 0.70$ (DCM/Methanol 20:1).

Beispiel 38

1-{2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazol[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}-3-pyrrolidinon



100 mg (0.26 mmol) (3R)-1-{2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl}-3-pyrrolidinol (Beispiel XIX, Schritt 3) werden unter Argon in eine
 5 frisch hergestellte Lösung aus 0.11 ml Triethylamin und 33 µl DMSO eingebracht und die resultierende Lösung wird auf 0°C gekühlt. Dazu gibt man 73 mg (0.46 mmol) Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex und rührt 1 Stunde bei 0°C nach. Anschließend lässt man auf RT erwärmen und rührt bei dieser Temperatur über Nacht. Die Reaktionslösung wird mit 100 ml destilliertem Wasser versetzt und dreimal mit
 10 DCM extrahiert. Die organische Phase wird jeweils einmal mit 1. molarer Salzsäure und destilliertem Wasser gewaschen und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Man erhält 5 mg (5 % d.Th.) des Produktes.

LC/MS (Methode C): $R_t = 3.85$ min.

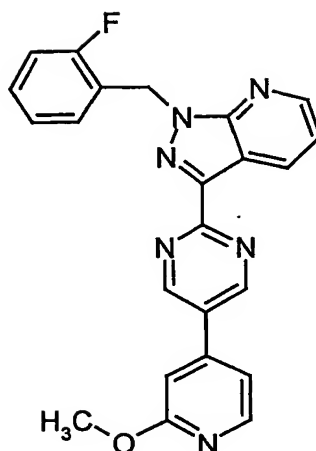
15 MS (ESIpos): $m/z = 389.4$ ($M+H$)⁺

$R_f = 0.36$ (DCM/Ethylacetat 2:1)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.74$ (t, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.80 (s, 2H), 5.82 (s, 2H), 7.10-7.48 (m, 5H), 8.42 (s, 2H), 8.64 (d, 1H), 8.84 (d, 1H).

20 **Beispiel 39**

1-(2-Fluorbenzyl)-3-[5-(2-methoxy-4-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]-pyridin



30 mg (0.08 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-3-[5-(2-fluor-4-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Beispiel 31) werden in 3 ml Methanol gelöst und mit 32 mg
5 (0.60 mmol) Natriummethanolat versetzt. Die Lösung wird für 3 Tage unter Rückfluss gerührt. Man verdünnt die Lösung mit DCM und extrahiert zweimal mit destilliertem Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 34 mg des Produktes.

10 LC/MS (Methode C): $R_t = 3.64$ min.

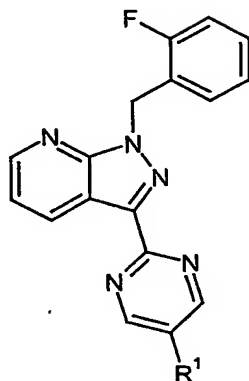
MS (ESIpos): $m/z = 413.4$ ($M+H$)⁺

$R_f = 0.80$ (DCM/Methanol 20:1)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3.99$ (s, 3H), 5.90 (s, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.22-7.33 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.71 (d, 1H),
15 8.93 (d, 1H), 9.21 (s, 2H).

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel

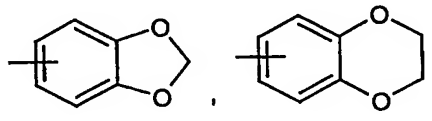


(I),

in welcher

R^1 C_6 - C_{10} -Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, die gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Trifluormethoxy, C_1 - C_4 -Alkyl und C_3 - C_8 -Cycloalkyl substituiert sind, wobei C_1 - C_4 -Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert ist,

oder eine Gruppe der Formel



oder

über ein Stickstoffatom gebundenes 4- bis 12-gliedriges Heterocycl, das gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe $-NHR^2$, Halogen, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkyl und Oxo

substituiert ist, wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert ist, und

R² C₁-C₄-Alkyl,

5

oder

C₄-C₈-Cycloalkyl, das in der der Anknüpfungsstelle benachbarten Position durch Oxo substituiert ist und das gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl substituiert ist, bedeuten

10

und deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

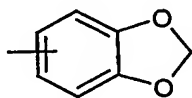
2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

15

R¹ Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, die gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, C₁-C₃-Alkoxycarbonyl, C₁-C₃-Alkoxy, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₃-Alkyl, und C₃-C₅-Cycloalkyl substituiert sind, wobei C₁-C₃-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert ist,

20

oder ein Gruppe der Formel



oder

25

über ein Stickstoffatom gebundenes 4- bis 12-gliedriges Heterocycl, das gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe -NHR², Fluor, Chlor, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxycarbonyl, C₁-C₃-Alkoxy und

Oxo substituiert ist, wobei C₁-C₃-Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert ist und

R² C₁-C₃-Alkyl,

5

oder

Cyclohexyl, das in der der Anknüpfungsstelle benachbarten Position durch Oxo substituiert ist und das gegebenenfalls durch C₁-C₂-Alkyl substituiert ist, bedeuten

10

und deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

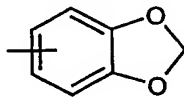
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei

15

R¹ Phenyl oder Pyridyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, die gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Methoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluor-ethyl, Trifluormethoxy, Methyl, Cyclopropyl oder Hydroxymethyl substituiert sind

20

oder eine Gruppe der Formel



25

oder

über ein Stickstoffatom gebundenes 4- bis 12-gliedriges Heterocyclyl, das gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe -NHR²,

Fluor, Chlor, C₁-C₃-Alkyl, Methoxy, Ethoxy, Hydroxymehtyl und Oxo substituiert ist, und

R² Methyl,

5

oder

Cyclohexyl, das in der der Anknüpfungsstelle benachbarten Position durch Oxo substituiert ist, und das gegebenenfalls durch Methyl substituiert ist, bedeuten

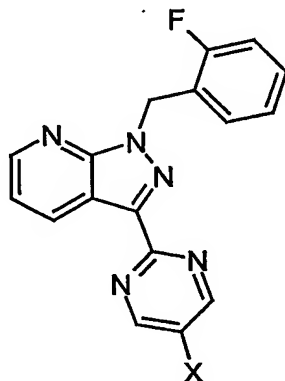
10

und deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IV), (VI) und (VII), dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

15

[A] Verbindungen der Formel

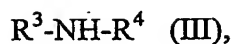


(II),

20

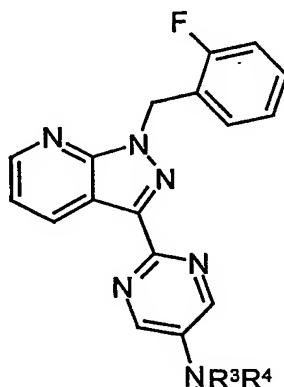
in welcher X Chlor, Brom, Iod, bevorzugt Brom bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel



in welcher

- 5 R^3, R^4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, 4- bis 12-gliedriges Heterocycl, das gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe $-NHR^2$, Halogen, C_1-C_6 -Alkoxycarbonyl, C_1-C_6 -Alkoxy, C_1-C_6 -Alkyl und Oxo substituiert ist, wobei C_1-C_6 -Alkyl gegebenenfalls mit $-OR^5$ substituiert ist, und R^2 die oben angegebene Bedeutung hat, R^5 eine Hydroxy-Schutzgruppe bedeuten in einem
- 10 inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base und eines Übergangsmetallkatalysators zu Verbindungen der Formel



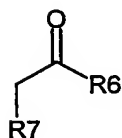
(IV),

umsetzt,

oder

[B] Verbindungen der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel

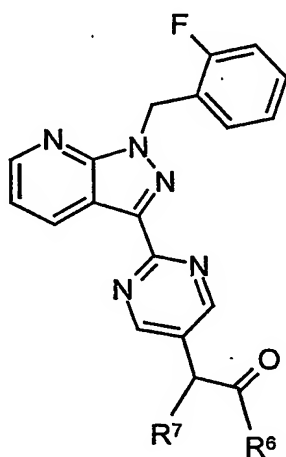
20



(V),

in welcher

R^6 Cycloalkyl, R^7 Wasserstoff oder R^6 und R^7 zusammen mit der CH_2CO -Gruppe, an der sie gebunden sind, Cycloalkyl, das durch C_1 - C_6 -Alkylreste substituiert sein kann, bedeuten in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base und eines Übergangsmetallkatalysators zu Verbindungen der Formel



(VI)

umsetzt,

oder

[C] Verbindungen der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel



in welcher

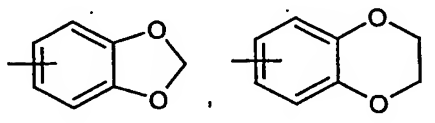
A $-B(OR^9)_2$ oder $-Sn(C_1-C_6\text{-Alkyl})_3$ wobei

R^9 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder beide Reste zusammen eine $-CH_2CH_2-$ oder $-(CH_3)_2C-C(CH_3)_2-$ Brücke bilden

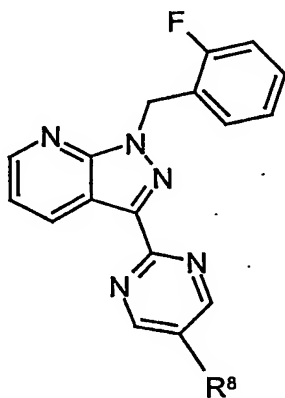
und

R^8 C_6 - C_{10} -Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, die gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, C_1 - C_6 -Alkoxy, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Trifluormethoxy, C_1 - C_4 -Alkyl und C_3 - C_8 -Cycloalkyl substituiert sind, wobei C_1 - C_4 -Alkyl gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert ist,

oder eine Gruppe der Formel



bedeuten, in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base und eines Übergangsmetallkatalysators zu Verbindungen der Formel



(VIII),

umsetzt,

und die resultierenden Verbindungen der Formeln (IV), (VI) und (VIII) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen oder Solvaten der Salze umsetzt.

5. Erfindungsgemäße Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

- 5
6. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Zusammenmischung mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.
7. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten des Zentralnervensystems.
- 10
8. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.
- 15
9. Arzneimittel nach Anspruch 6 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten des Zentralnervensystems.
10. Arzneimittel nach Anspruch 6 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.
- 20
11. Verfahren zur Bekämpfung von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung in Mensch oder Tier durch Verabreichung einer wirksamen Menge der Verbindungen aus Ansprüchen 1 bis 3 .
- 25

Neue 2,5-disubstituierte Pyrimidinderivate

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 2,5-disubstituierte Pyrimidin-Derivate, welche die lösliche Guanylatcyclase stimulieren, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere von Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten des Zentralnervensystems.